

ريتشارد أمبرون

الدماغ والألم

نقلة نوعية في علم الأعصاب



ترجمة: د. إيمان معروف

منشورات تكوين | تساؤلات
TAKWEEN PUBLISHING



الناشور

الدماغ والألم

الكاتب: ريتشارد أمبرون
عنوان الكتاب: الدماغ والألم: نقلة نوعية في علم الأعصاب
ترجمة: د. إيمان معروف

العنوان باللغة الأصلية: The Brain And Pain

الكاتب: Richard Ambron

تصميم الغلاف: يوسف العبدالله
تنضيد داخلي: سعيد البقاعي

ر.د.م.ك: 5-36-775-9921-978
الطبعة الأولى - يوليو/ تموز - 2022

2000 نسخة

جميع الحقوق محفوظة للناسر ©
Copyright©2022 Columbia University Press

منشورات تكوين
TAKWEEN PUBLISHING



الكويت - الشويخ الصناعية الجديدة

تلفون: + 965 98 81 04 40

بغداد - شارع المتنبي، بناية الكاهجي

تلفون: + 964 78 11 00 58 60



takween.publishing@gmail.com



takweenkw



takween_publishing



TakweenPH



www.takweenkw.com

ريتشارد أمبرون

الدماغ والألم

نقلة نوعية في علم الأعصاب

ترجمة

د. إيمان معروف

تساؤلات

منشورات تكوين
TAKWEEN PUBLISHING



المحتويات

المقدمة والمسميات..... 13

I

مسار الألم الأساسي والآليات الجزيئية
التي تحدد شدة ومدة الألم

(1) الألم بصفته خاصية للجهاز العصبي..... 25

نظرة عامة: الألم توجيهي وضروري وتكفي..... 25

الأحاسيس ومفهوم الذات..... 28

الخلايا العصبية والشبكات البدائية والمنعكسات..... 30

(2) تنظيم الجهاز العصبي البشري..... 35

من الأعصاب إلى الخلايا العصبية..... 35

الأعصاب المحيطية والباحات الجلدية..... 35

- تدفق المعلومات من وإلى الجهاز العصبي المركزي 40
- التشريح العصبي المجهرى: الأساس العصبي للألم 42
- الخلايا العصبية المستقبلية للألم ومسار الألم الأساسي 48

(3) الألم: الإدراك والإسناد 53

- التشريح الأساسي للدماغ 54
- الإدراك: المهاد 57
- الإسناد: القشرة الحسية 59
- الجهاز الحسي الجسدي 62
- نموذج وخز الدبوس 63
- تعصيب المنطقة الفموية الوجهية للرأس 65

(4) البيولوجيا العصبية الجزيئية للألم 69

- المستقبلات والقنوات: الإحساس الحاد بالألم في موقع الآفة 70
- تعديل نموذج وخز الدبوس 76
- كمونات العمل وشدة الألم 78
- المشابك العصبية والاستجابة للإصابات 83
- قنوات الصوديوم 87

(5) التكيف 93

التكيف يعدّل الألم 93

الاستجابات في النهايات العصبية للأذيات الخطيرة 94

البراديكينين 97

عامل النمو العصبي 99

تختلف أنواع الألم 101

الألم الحراري 102

التكيف في الحبل الشوكي 106

الكمون طويل الأمد 108

(6) الإشارات الجزيئية للألم المستمر 113

الإشارات المنقولة ارتجاعياً تنظم التعبير الجيني 113

تحريض فرط الاستثارة طويل الأمد 116

كيناز البروتين G: مفتاح جزيئي للألم 121

تعديل عامل النمو العصبي 124

(7) مصادر الألم 127

ألم الاعتلال العصبي والألم المركزي 127

الألم الالتهابي 132

السيتوكينات 133

136	الألم الحشوي
137	وجهتا النظر العالميتان حول وظيفة الجهاز العصبي ...
139	الألم الحشوي يشير إلى أسبابه

II

تعديل الألم عبر دارات في الدماغ

147	(8) التعديل الخارجي للألم: المسارات النازلة
147	مقدمة: منظور جديد
148	الألم والظروف والمواد الأفيونية
149	البحث عن المواد الأفيونية الذاتية
153	توزع المستقبلات الأفيونية
157	آلية العمل في الحبل الشوكي
159	المسارات النازلة: حمض غاما أمينوبوتيريك
162	المسارات النازلة: السيروتونين والنورادرينالين
164	تعزيز إطلاق النورادرينالين والسيروتونين 5HT

169	(9) تخفيف الألم: النهج الدوائي
169	تطوير العقاقير
169	اختيار الهدف: الأفيون ولحاء الصفصاف
173	الماريجوانا

179	التسلسل الهرمي الداخلي لتسكين الألم
180	الجزئيات داخلية المنشأ في مسار مستقبل الألم
182	الوصول إلى الهدف
185	الاكتشاف: اختيار المرشحين
186	التجارب قبل السريرية
187	التجارب السريرية
188	المحاذير
191	(10) المصفوفة العصبية
191	الوعي والإدراك والألم
196	تصوير الدماغ أثناء العمل
197	الإدراك والألم
200	الخوف والمكافأة
202	المصفوفة العصبية: رسم خرائط مكونات الألم
204	المظاهر الفعالة للألم
205	الألم النفسي
209	(11) الدماغ والألم
210	الأذى الذاتي غير الانتحاري
211	القشرة الدماغية والشعور بالألم

215	القشرة الجُزيرية
216	قشرة الفصّ الجبهي
218	المازوخية والسياق
220	أثر الدواء الوهمي
221	السياق
222	تأثير الدواء الوهمي ونشاط الدماغ
224	التنويم المغناطيسي
226	العلاج بوخز الإبر
227	التأمل
229	(12) العقل المنظم للعقل
229	مصفوفة الألم
231	الألم الشديد الممتد وتغيرات في مصفوفة الألم
	تعديل الألم من خلال المكونات العاطفية والمعرفية
233	لمصفوفة الألم
233	الألم النفسي الجسدي
237	يتضاءل الألم من خلال المعرفة والإيمان والمكافأة
241	المعاناة والإيمان
243	تفاقم الألم بسبب عدم اليقين والخوف والإجهاد
246	التنظيم الذاتي للألم

247	تعديل الانتباه
249	التدريب يغيّر الدماغ
250	الإدراك والألم المزمن
252	التأمل والألم والمعاناة
255	اليقظة الذهنية
260	اليقظة والموجات الدماغية
	تصوير الدماغ لتحرير اليقظة الذهنية في الوقت
262	الحقيقي
266	التنظيم الذاتي للألم
271	(13) علاج الألم: الحاضر والمستقبل
272	الوقت الحاضر
272	النهج الدوائي
272	جعل المواد الأفيونية آمنة
275	الماريجوانا
276	النظام الحسي الجسدي: أهداف جديدة
282	النهج القائمة على الإدراك المعرفي: اليقظة الذهنية
284	المستقبل
284	التسكين المستحث إلكترونياً
287	التسكين بالضوء: علم البصريات الوراثي

293 شكرٌ وتقدير

295 الملاحظات

المقدمة والمسميات

عندما يُطلب من المرء اختيار الحاسة الأكثر تعقيدًا، سيختار البصر أو السمع أو حتى حاسة الشم. وهذا منافٍ للواقع لأنّ الألم، كما عرفنا أخيرًا، هو الحاسة الأكثر تعقيدًا بين جميع الحواس، كما أنه الأكثر أهمية من الناحية السريرية، والمدهش أنّه الأكثر أهمية أيضًا للبقاء على قيد الحياة. إنّ الغرض من هذا الكتاب وصف العديد من التطورات الأخيرة التي طرأت على فهمنا للألم وشرح كيف تقودنا هذه التطورات إلى إيجاد أساليب جديدة حاسمة في علاج الألم.

بدايةً، دعونا نتأمل حقيقة أنّ نظرتنا إلى العالم تعتمد على مدى دقة الدماغ في تفسير المعلومات الواردة من حواسنا. أساسًا، يخلق الدماغ مفهومًا ثلاثي الأبعاد لمحيطنا من خلال دمج المعلومات الواردة من البصر والشم والسمع واللمس والألم وغيرها من الأنظمة الحسية عالية الدقة. تُنقل هذه المعلومات إلى المراكز العليا في الدماغ، حيث تُصاغ الاستجابة المناسبة ويُرسَل أمرٌ إلى عضلاتنا

للاستجابة بشكل مناسب كما نرجو. ومن اللافت للنظر فعلاً أنّ كلّ هذا يحدث في كلّ جزءٍ من الثّانية نكون فيها مستيقظين. ولكن ليس كلّ إحساس ضروريّاً، ويمكننا بالتأكيد البقاء على قيد الحياة دون بصيرٍ أو سَمْعٍ أو شَمٍّ، وكذلك الخدر أو غيره من اضطرابات اللمس مزعج ولكن يمكن تحمّله.

بيد أنّ الألم هو الحاسّة الوحيدة الضرورية للحياة لأنه ينبه الدماغ إلى وقوع أذيةٍ ما، وبالتالي يثير استجابة لحماية الجرح على سبيل المثال من أضرار إضافية. كما أنه تعليمي لأنه يعلمنا، وعادةً في سنٍّ مبكرة، ما يجب تجنبه. والناس الذين يولدون مع عيوبٍ في أنظمة الإحساس بالألم لا تستمر حياتهم لفترة طويلة. وفي حين أنه يوفر الحماية من جانب، فإنّ الألم قد يكون مرهقاً من جانبٍ آخر، ونحن نعيش في عصرٍ يُنظر فيه إلى الألم على أنه تدخل غير مرغوبٍ فيه في حياتنا ومن الأفضل تجنبه. واليوم يعزى ارتفاع نسبة الزيارات إلى الطبيب إلى الألم، ولدى العديد من المستشفيات الآن عيادات كاملة مكرسة لمعالجة الألم. لحسن الحظ، فإنّ الألم الناتج من الجروح الطفيفة أو الحروق أو السحجات عادة ما يتراجع في غضون يوم واحدٍ ويمكن الحدّ منه عن طريق الأدوية التي لا تستلزم وصفةً طبيّةً. بيد أنّ الألم يتحوّل إلى مشكلةٍ عندما يطول أمده. فالألم بعد الجراحة، على سبيل المثال، يسبب مشكلةً لأنه يجعل المريض عاجزاً ويمكن أن يستمر لأيامٍ أو أكثر. ومع ذلك، حتى هذا النوع من الألم يمكن معالجته بمسكنات قوية على الرغم

من آثارها الجانبية غير المرغوب فيها. وتتطور حالات أكثر خطورة بكثير عندما يعاني المرضى من ألم مزمن، ما يعني استمرار الألم لأشهرٍ أو حتى سنوات. يعتبر هذا الألم حالة مرضية لأنه لا يعود بأيّ فائدةٍ وسيء جداً إلى نوعية حياة المريض. وكما بوسعكم أن تتخيلوا، يواجه الأشخاص الذين يعانون من الألم المزمن صعوبةً في التركيز وغالباً ما يعانون من القلق والخوف والاكتئاب. يؤدي الألم المتواصل أيضاً إلى اضطراب العلاقات الأسرية وكذلك تراجع الإنتاجية له عواقب اقتصادية سلبية. ففي أي وقت من الأوقات، هناك ما يقدر بنحو ثلاثين مليون شخص في الولايات المتحدة وحدها يعانون من آلام مزمنة، وما من خيارٍ أمام الأغلبية سوى المخدرات التي تحتوي على مواد أفيونية؛ وبما أنها تسبب الإدمان، فقد أدت إلى انتشار وباء تعاطي المخدرات. وتعزو بيانات عام 2017 سبعين ألف حالة وفاةٍ إلى الجرعات الزائدة من مسكنات الألم الأفيونية. وهذه مأساة حقيقية ذات أبعاد مأساوية لا يمكن علاجها إلا من خلال فهم الآليات المسؤولة عن الألم.

قدمت التطورات الأخيرة في علم الأعصاب العديد من الأفكار الجديدة حول الأسس العصبية البيولوجية للألم، ونذكر الآن أنّ الألم ليس مجرد مرض غامض ينشأ بطرق غير معروفة نوعاً ما، بل هو استجابة لآفةٍ ما، سواء كانت أذية أو التهاباً، تتوسطها مسارات عصبية نمطية محددة بدقة، وسنخصص العديد من الفصول لمناقشة المكونات الجزيئية والخلوية والتشريحية العصبية لهذه المسارات. توفر

هذه المعلومات قاعدة أساسية تدعم الفكرة السائدة بأن الألم المزمن ناتج من خلل في البروتينات. وبالتالي، فإن الهدف من صناعة الأدوية هو اصطناع الأدوية التي تهاجم هذه الجزيئات المارقة وتخفف الألم. هذا النهج الدوائي له ميزة، لكنه يواجه العديد من العقبات، وعلى رأسها التعقيد الساحق للجهاز العصبي وحقيقة أن العديد من هذه البروتينات لها مهام في أجهزة أخرى بحيث يسبب التدخل في عملها في إحدى تلك الأجهزة آثارًا جانبية على جهاز آخر.

يوزع هذا الكتاب على أقسامٍ تستعرض الألم وفق مجموعة متنوعة من وجهات النظر. يبحث القسم الأول في الفرضيات التي ينطوي عليها النهج الدوائي القائم على الهدف ويناقش المسارات المسؤولة عن توصيل معلومات عن الآفة إلى المراكز في الدماغ. وتتطلب هذه الدراسة بعض المعرفة بعلم الأعصاب، لذا سنخصص عددًا من الفصول للحديث عن التشريح العصبي والبيولوجيا العصبية الخلوية والجزيئية. لا تقلقوا. على الرغم من وجود الآلاف من المقالات التي تصف الأبحاث ذات الصلة، فإنّ هدفنا في كلّ فصلٍ تقديم معلومات كافية تساعد القارئ على فهم العمليات والقضايا الأساسية وحسب. وأصبح هذا الفهم أسهل لأن المعلومات الواردة في النص تعززها الرسوم البيانية والرسوم التوضيحية المبسطة. بالإضافة إلى ذلك، سنركز فقط على الجزيئات والأحداث التي نعتقد أنها الأكثر صلة بفهم الاستجابات الأولية للألم.

يتطلب فهم آلية نقل المعلومات عن الإصابة إلى الدماغ عقوداً عديدة من البحث، لكننا نعلم الآن أن هذا ليس سوى جزء صغير نسبياً من القصة. ينشأ تعقيد الألم في الواقع عندما يتلقى الدماغ هذه المعلومات لأن درجة الشعور بالألم ذاتية جداً وتتأثر بالتجربة السابقة والظروف الحالية والمعتقدات ومجموعة متنوعة من العوامل الأخرى. حتى وقت قريب، لم يكن لدينا أي فكرة عن كيفية تعديل هذه العوامل للألم. ولكن تغير كل هذا عندما مكّن التقدم المحرز في مجال تقنيات التصوير في الوقت الفعلي الأطباء وعلماء الأعصاب من تصوّر النشاط داخل دماغ المرضى الذين يعانون من الألم. كشفت الصور أن شدة الألم ترتبط بنشاط مجموعات منفصلة أو مجموعات من الخلايا العصبية التي يمكن تعيينها كوحداتٍ نمطية فيما نسميه مصفوفة الألم. وجدير بالذكر أن هذه الدراسات أشارت إلى أن كلّ الألم ينشأ من التفاعلات بين هذه الوحدات النمطية، بما فيها الكرب الذي ينشأ عن وفاة أحد الأحبة مثلاً. وبالتالي، فإن المعاناة الناتجة من كلّ من الإصابة الجسدية والصدمة النفسية تتقاسمها داراتٌ في الدماغ. وغني عن القول أن هذه النتائج غيرت فهمنا للألم بشكل كبير، وسنناقش كيف تؤدي إلى ابتكار أساليب جديدة لعلاج.

لا شك أن المقاربات الجديدة موضع ترحيب لأن الطب الغربي المعاصر لم يكن ناجحاً جداً في علاج الألم، وخاصة الألم المزمن. في الواقع، معظم المسكنات الأكثر نجاحاً لدينا هي مجرد تحسينات على التراكيب الدوائية التي استخدمت لقرون لتخفيف الألم، مثل

الأفيون. سنناقش كيف يخفف الأفيون الألم ونصف أيضًا التطورات الجديدة الواعدة في الخصائص المسكنة للماريجوانا. كما ظهر العديد من أشكال الطب البديل؛ وتنطوي الأدبيات الشعبية على مجموعة متنوعة محيرة من الكتب التي تدّعي أنها وجدت سبلاً جديدة للحدّ من الألم. وسواءً الخلطات العشبية أو تصحيح القوى غير المتوائمة أو المتضاربة داخل الجسم، فإن الأغلبية العظمى من هذه العلاجات تفتقر إلى أساس علمي لمزاعمها. لهذا السبب، رُفِضت هذه العلاجات إلى حدّ كبيرٍ من قبل معظم الأطباء. وبطبيعة الحال، فإن مختلف ممارسي الطب البديل يواجهون هذا الرفض من خلال الاستشهاد بالعديد من التزكيات التي تمجد نجاحهم. حتى من يُطلق عليهم اسم بائعي زيت الأفعى الذين باعوا الإكسير «السحري» يمكن أن يزعموا بثقةٍ أنهم خففوا الألم لدى بعض عملائهم. في الواقع، العديد من هذه الأساليب البديلة ليس لها فائدة علاجية فعلية لكنها تحقق بعض النجاح بسبب ظاهرة رائعة تعرف باسم تأثير الدواء الوهمي: حيث يتراجع ألم المريض إذا اعتقد أن العلاج حقيقي. نحن نفهم الآن أساس هذا التأثير في الدماغ وسنرى كيف كان لهذا أثر كبير في علاج الألم.

سلكت المجتمعات الشرقية سبيلًا مختلفًا لعلاج الألم بالتأمل وادّعى ممارسوه منذ آلاف السنين أنّ تدريب العقل يمكن أن يخفف الألم. وقوبلت هذه الادعاءات بقدر كبير من التشكيك لأنها استندت إلى وجود طاقاتٍ أو قوى غامضة لا يمكن التحقق من

وجودها بالتجربة. يمكننا الآن أن نقول إن التشكيك لم يعد له ما يبرره لأن الدراسات الحديثة أظهرت أن التأمل له أساس راسخ في علم الأعصاب وأن قدرة الممارسين على تعديل الألم إراديًا توفر بديلًا مهمًا للأدوية عند علاج الألم المزمن. ناقشنا هذه الاحتمالات في العديد من الفصول اللاحقة في كتابنا هذا.

المسميات

من الناحية النظرية، يتعامل معظم العلم مع الحقائق المعبر عنها بالكلمات، لذلك فإن معنى الكلمات مهم جدًا. وبالتالي، يجب أن ندرك أن بعض الكلمات المفهومة في الاستخدام اليومي تحمل معنى أعمق عندما تدخل في النقاش حول الألم. على سبيل المثال، الألم نفسه هو مصطلح يعتمد تعريفه على المنظور. تعرّف الرابطة الدولية لدراسة الألم (IASP) الألم بأنه «تجربة حسية وعاطفية غير سارة تشير إلى وجود تلف فعلي أو كامن في الأنسجة، أو توصف من حيث هذا الضرر». التعريف صحيح، إلا أنه غير كافٍ لأنه يغفل عن خصائص الألم المهمة لفهم منبعه. وبالتالي، يختلف الألم في الشدة من مجرد شعور غير سار إلى شعور لا يطاق وله أيضًا طبيعة تميزه كأن يكون مثلًا ألمًا حادًا أو ثقيلًا أو حارقًا. بالإضافة إلى ذلك، فإن الألم الذي يكون استجابة لأذية ما يوفر إدراك وجود الأذية ولكنه يصبح «مؤلمًا» اعتمادًا على نشاط الدارات المخصصة في الدماغ. ولن نستطيع فهم الألم ما لم نتمكن من تفسير كيفية نشوء هذه الخصائص من الأحداث التي تجري داخل الجهاز العصبي.

يُقصد بكلمة «حسّ sense» عادةً إدراك وجود منبه، سواء كان اللمس، أو الحكمة، أو غير ذلك. ولكن من وجهة النظر العلمية، فإن «الحس» هو إدراكٌ لنوع معين من المنبهات التي تنشأ من دارات معينة في الدماغ وترتبط ارتباطاً وثيقاً بالوعي. هذه العلاقة لها آثار مهمة على الألم وستتناولها بالتفصيل. وبالمثل، فإن الإصابة هي نتيجة لواقعة تسببت في حدوث الألم. وتعتبر هذه الوقائع مضرّة. ومن مرادفاتهما كلمتا آفة وأذية. كما أن الإصابة لها علاقة بالضرر الجسدي، مثل جرح في الجلد أو تمزق العضلة أو الرباط، لكننا سنتعلم أن الألم يمكن أن ينشأ رغم عدم وجود ضرر جسدي واضح في الأنسجة. المثال الأكثر تكراراً هو الألم الناجم عن الحزن، لكن أنواعاً معينة من الالتهاب يمكن أن تثير الألم أيضاً دون مصدر واضح.

يجب أن نكون حذرين أيضاً عند استخدام مصطلح الألم المزمن، والذي يختلف تعريفه تبعاً لمنظور الشخص أو المجال الطبي. بالنسبة إلى موضوع كتابنا، نعرّف الألم المزمن من خلال ميزتين: يدوم لمدة أطول من ثلاثة أشهر ويترافق مع تغييرات في التركيب الجيني في الخلايا العصبية التي تشكل مسارات الألم. وسنعمل على تحسين هذا التعريف مع تقدم فهمنا للجهاز العصبي.

طورت جميع العلوم مفردات تمكّن الأطباء من التواصل، ولكن يمكن أن تكون غير مفهومة من قبل من هم خارج مجال التخصص. هذا يعقّد إلى حدّ كبير تأليف كتابٍ عن الألم لأن تغطية الموضوع بشكل كافٍ تتطلب مصطلحات واسعة لا تشمل فقط

علم التشريح البشري التقليدي بل مصطلحات التشريح العصبي والبيولوجيا العصبية الخلوية والجزيئية والكيمياء الحيوية أيضًا. لكل تخصص مفرداته النوعية، ولا يمكننا تجنب استخدام مصطلحات غير مألوفة لمعظم القراء. وهذا جليّ لا سيّما عند مناقشة كلّ من البروتينات والبيبتيدات والعوامل الأخرى التي تساهم بشكل أساسي في الألم. ومما يزيد الطين بلّة أنّ التسميات مربكة لأنه في كثير من الحالات، تأخذ هذه المركبات مسمياتها في الوقت الذي تم اكتشافها فيه، لكنّ العلماء أدركوا في وقت لاحق أنّ وظيفتها مختلفة تمامًا. والأسوأ أنّ المسميات باتت مربكة لأنه في كثير من الحالات مُنحت هذه المركبات أسماءها لحظة اكتشافها، ومن ثمّ أدرك العلماء في وقت لاحق أنّ وظيفتها مختلفة تمامًا. لتجنب إرهاب القارئ، سنقتصر على مناقشة تلك الجزيئات التي تمثّل إما وسيطاً مهماً للألم وإما أهدافاً محتملة لتطوير الأدوية التي تتحكم في الألم. وعلى سبيل التشجيع، يمكننا أن نقول بما لا لبس فيه أن مجرد معرفة وجود مثل هذه الجزيئات، دون أن نتذكر بالضرورة أسماءها، هو كلّ ما يلزم لفهم كيف تؤدي الأحداث المؤذية إلى الألم. كما تستخدم المجلات العلمية الاختصارات وسيلةً لتقليل المساحة. على سبيل المثال، يُعرف الأدينوزين ثلاثي الفوسفات باسم ATP. ولكن يمكن أن تكون الاختصارات مزعجة لأنها غالبًا ما تجبر القارئ على البحث للعثور على الكلمة الأصلية. سنستخدم الاختصارات هنا، لكننا سنكرر الاسم الكامل عندما تكرر المصطلحات على بعد صفحة واحدة أو أكثر.

I

مسار الألم الأساسي والآليات الجزيئية التي تحدد شدة ومدة الألم

(1)

الألم بصفته خاضية للجهاز العصبي

نظرة عامة: الألم توجيهي وضروري وتكيفي

قبل أن نبدأ في مناقشة الجهاز العصبي بالتفصيل، تجدر الإشارة إلى بعض المفاهيم. نحن على دراية بالبصر والسمع والشم واللمس لأننا نمارسها باستمرار. وهنا يختلف الألم لأنه غير موجود في الظروف العادية وعادة ما يكون عابراً. إنه إحساسٌ معقد لا يظهر إلا عندما تصل المعلومات من موقع الإصابة أو الالتهاب إلى مراكز المعالجة في الدماغ. وتُنقل هذه المعلومات من خلال شبكة واسعة من الأعصاب، لكنّ الألم لا يوجد في موقع الآفة أو كمكوّن لهذه الأعصاب، بل يُنظر إلى الألم على أنّه إحساس فقط عندما تُنشط المعلومات داراتٍ معينة في الدماغ. هذا مفهوم مهم يجب استيعابه ويشبه تشغيل لمبة الإضاءة: يؤدي تشغيل المفتاح (الإصابة) إلى توليد تيار (إشارة) ينتقل عبر سلك (عصب) يُنشّط المصباح (الدماغ). وعلى الرغم من أن الألم مجهّد، فإنه ضروري للحياة. ينبهنا إلى أنّ جسمنا قد تعرض لأذية ما ويحفزنا على حماية الموقع

حتى تشفى الآفة. كما أنه مُعلّم قوي، إذ خلال مرحلة الطفولة نتعلم الكثير عن بيئتنا، لا سيّما عن الأشياء التي يمكن أن تؤذي، مثل لمس موقدٍ ساخنٍ أو حافةٍ سكين. وبما أنّ الأذيات موجهة، نتعلم تجنب المواقف التي يمكن أن تؤدي إلى إصابات. وبالتالي، فإنّ الأشخاص الذين لا يستطيعون إدراك الألم عادةً لا سبيل لديهم لحياة هائلة.

لنفترض أنّك تعرضت لجرحٍ طفيفٍ في يدك. إنّ الاستجابة الفورية هي سحبٌ سريعٌ ليدك المصابة لمنع المزيد من الضرر. يتبع هذا الإجراء ظهور ألمٍ شديدٍ أو حادٍّ، يظهر في الواقع بعد مللي ثانية من سحب يدك بعيداً. هذا التأخير منطقي لأن السحب يمكن أن يحدث بسرعة أكبر بكثير من الوقت المحدود الذي تستغرقه الإشارة للوصول من موقع الإصابة إلى الدماغ وتفسيرها. الألم الحاد يجعلنا على دراية بالإصابة وأنّ درجة الألم تتناسب مع خطورة الإصابة. يتناقص الألم الحاد بسرعة إذا كانت الإصابة طفيفة ولكن لا بدّ لها أن تنتقل إلى الألم المستمر إذا كانت الإصابة أكثر خطورة. هذا يبقينا على دراية بالإصابة لذلك نواصل حماية اليد المصابة. يختفي الألم المستمر بمجرد شفاء الإصابة. وبالتالي، فإنّ الاستجابة للألم ليست ثابتة بل تكيفية، وتختلف شدة الألم ومدته باختلاف شدة الإصابة. نحن نعلم هذا من تجاربنا الشخصية: كلما كانت الإصابة أكثر شدة، زادت شدة الألم واستمر لمدةٍ أطول. والتكيف خاصيّة متأصلة في مسارات الألم، وبالتالي تحكمه أحداثٌ محددة تقع داخل هذه المسارات. بعبارة أخرى، إنّ المسارات المؤدية إلى الدماغ ثابتة،

ولكن المعلومات التي تُنقل عبر هذه المسارات مرنة وقابلة للتعديل حسب الظروف. من ناحية أخرى نجد أن الألم المزمن حالة مرضية لا تستخدم أيّ غرض وقائي وليست قابلة للتكيف. يمكننا أن ننظر إلى الألم المزمن على أنه نسخة مطولة بشكل غير طبيعي من الألم المستمر. من هذا المنظور، فكلُّ من الألم الطبيعي والمرضي تحكمه الأحداث المتأصلة في مسارات الجهاز العصبي المسؤولة عن الألم. ولكن في حالات الألم المزمن، ينحرف شيء ما في واحد أو أكثر من الأحداث الرئيسية المعنية. وبالتالي، فإن أحد المبادئ التوجيهية في علاج الألم المزمن هو تحديد هذه الأحداث الرئيسية التي انحرفت وتطوير الأدوية التي تمنعها من ذلك وتخفيف الألم. يبدو هذا النهج منطقيًا، ولكن كما سنرى، ثبتَ أنه من الصعب جدًا تنفيذه.

بالإضافة إلى هذه العمليات المتأصلة، فإن الاستجابة للألم تزداد تعقيدًا بسبب حقيقة أنّ شدة الألم ذاتية ويمكن تعديلها من خلال السياق الذي يختبره المريض. وبالتالي، فإن الإصابة التي تكون مؤلمة جدًا في ظرفٍ ما ستكون أقل بكثير إذا حدثت في موقفٍ تكون فيه حياتك في خطر. على سبيل المثال، أنت تمشي في الغابة وتعرضت لالتواءٍ في كاحلك. تجلس على جذع شجرة وتعاني من ألم شديد، ولكن إذا ظهر دبٌّ ضخمٌ فجأةً، ستنهض وتهرب كما لو أنك لا تعاني من أيّ ألم. بصرف النظر عن حقيقة أنه لا يجب أن تهرب من الدبّ، فأنت تعاني مما يعرف باسم التسكين الناجم عن الإجهاد، أي أنّ بوسعك تجاهل الإصابة المؤلمة التي قد تسبب

العجز في ظل الظروف العادية، من أجل الهروب من الموت. من ناحية أخرى، فإن الميل إلى الألم يزيد الأمر سوءاً. كما أن التوقع يولد القلق الذي يمكن أن يزيد أيضاً من شدة الألم، كما هو الحال عندما تقترب الممرضة حاملة إبرة لإعطاء حقنة. لا يعد التسكين الناجم عن الإجهاد وتفاقم الألم بسبب القلق من الخصائص المباشرة لمسارات الألم، بل تُفرض هاتين الخاصيتين على هذه المسارات من قبل داراتٍ في الدماغ. وحتى وقت قريب كنا نعرف القليل جداً عن هذه الدارات، لكن التطورات الأخيرة في علم الأعصاب وسعت إلى حد كبير فهمنا لكيفية عملها وأهميتها في علاج الألم.

الأحاسيس ومفهوم الذات

نحتاج أيضاً إلى امتلاك فهمٍ عام للعلاقة بين الدماغ والعمليات التي تتوسط الأحاسيس.

عندما نتحدث عن مفهوم «الذات»، فإننا نتصور عادةً جسمنا، وهو كيان جسدي يتكون من القلب والرئتين والدماغ والأعضاء الهضمية، وما إلى ذلك. ولكن، من منظور آخر، فإن فكرة الذات هي في الواقع مظهرٌ من مظاهر الوعي، وهي خاصية تنشأ بشكل فريد من دارات في الدماغ⁽¹⁾ إن معرفة هذه الازدواجية أمرٌ مهم لأن الدماغ يسكن في الجمجمة. وبالتالي، فإن الطريقة الوحيدة التي يمكن بها جعل الدماغ على درايةً بالعالم الخارجي هي من خلال اتصاله بالأعصاب التي تنقل الإشارات من الجلد والعينين

والأذنين والأنف واللسان إلى الدماغ حيث تترجم بعد ذلك إلى أحاسيس. والألم أحد هذه الأحاسيس، ولكن تذكر أن إدراك الإحساس ينشأ أيضًا من دارات في الدماغ، ما يعني أن الأحاسيس والوعي مرتبطان ارتباطًا وثيقًا. إن تكامل كل هذه الأحاسيس هو ما يجعلنا على دراية بمحيطنا، ويسمح لنا بالتفاعل مع بيئتنا من خلال الاتصال مع الأجهزة الحركية.

بالإضافة إلى ذلك، نحتاج إلى إدراك أنه بقدر ما يتعلق الأمر بالدماغ، هناك في الواقع عالمان خارجيان. الأول هو العالم الذي يحيط بنا؛ والثاني هو العالم الداخلي لأعضائنا. وبقدر أهمية أن تكون على علم بوجود أذية في الجلد، من المهم أيضًا أن يكون الدماغ على دراية بالآفات التي تهدد وظيفة القلب والأعضاء الأخرى لأنها تحافظ على إمدادات العناصر الغذائية والأكسجين إلى الدماغ. الألم هو الاستجابة الأولية لوجود اعتلال في الأحشاء، وعادة ما يكون تورمًا، مثل الحصى في الحالب، أو التهابًا. وبالتالي، فإن الألم يبلغ الدماغ بالتهديدات من العالمين الخارجي والداخلي.

وبالنظر إلى هذه الفروق، سنتبع نهجًا تدريجيًا لفهم كيفية إحساسنا بالألم. سنشكل أولاً قاعدة أساس من خلال دراسة الخلايا العصبية وكيف يوفر تشكيل الشبكات العصبية طريقة لتوصيل المعلومات بسرعة وعلى مسافات طويلة. سنتقل بعد ذلك إلى تنظيم الجهاز العصبي البشري والمسارات العصبية التي تنقل إشارات الألم. ونستخدم أمثلة من التجربة اليومية لتحويل النص النظري إلى

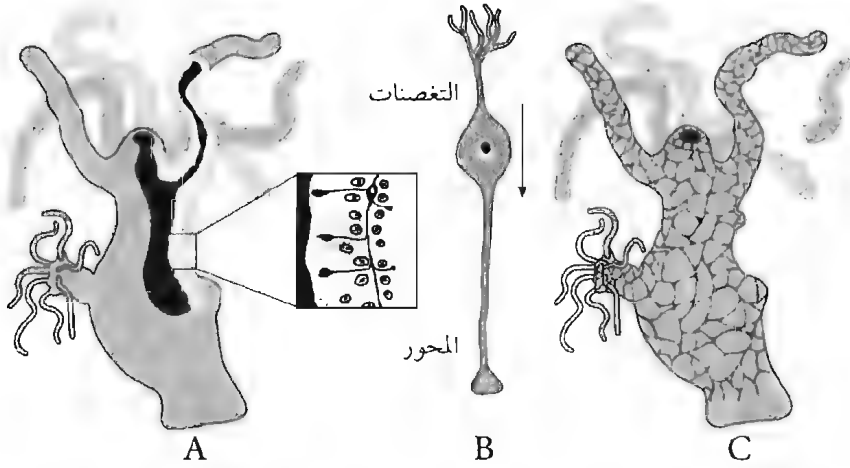
واقع. بعد ذلك، سنركز على كيفية تبدل التغيرات الجزيئية الكامنة في هذه المسارات من إدراك الألم ومدته. ونركز على التغيرات التي تمهد الطريق لأكثر الأهداف الواعدة في مجال تطوير المسكنات. ثم نصف كيف أنّ الشبكات المعقدة داخل الدماغ تعدّل تجربة الألم. وهذه الشبكات مهمة جدًا في فهم الأساليب الحديثة غير الدوائية للتخفيف من الألم المزمن.

الخلايا العصبية والشبكات البدائية والمنعكسات

يعتمد بقاء أي نوع من الحيوانات على قدرته على الاستجابة للتهديدات البيئية؛ إذ حتى الحيوانات أحادية الخلية قادرة على الانسحاب من هذه التهديدات. ومع التطور إلى حيوانات متعددة الخلايا، تصبح القدرة على الاستجابة للتهديدات أكثر تعقيدًا. خذ، على سبيل المثال، سليل الماء العذب الهيدرا الشائعة Hydra vulgaris، الذي جسمه عبارة عن أسطوانة مجوفة جزئيًا مع قاعدة صلبة وفتحة في طرف الفم (انظر الشكل 1.1 أ). يقود الفم إلى جزء داخلي مجوف يعمل كتجويف هضمي وتحيط به مجسّات تسهل الحصول على الطعام. كما تصطف طبقة من الخلايا الأديمية الخارجية على السطح وكذلك تصطف طبقة من الخلايا الأديمية الداخلية على منطقة التجويف الهضمي الداخلية (انظر الشكل 1.1 أ، الحشا).

لاحظ أن جميع هذه الخلايا مكشوفة للعالم الخارجي، وهي علاقة يجب وضعها في الاعتبار لأنها موجودة أيضًا لدى البشر وإن

كانت في شكلٍ أكثر تعقيداً. ويوجد بين الطبقات خلايا عضلية تنظم الحركات. عند هذه الحيوانات متعددة الخلايا، لا يمكن للخلايا على كّل من الأسطح الداخلية والخارجية الاستجابة بشكل فردي للتهديد نظراً إلى أنّ حركات الجسم تتأثر بالعضلات ولا بدّ من تنسيقها.



الشكل 1.1 الجهاز العصبي للهيدرا الشائعة. (أ) هيدرا مع فتحة لكشف التجويف الداخلي (الأسود) وجدار الجسم. الحشا: مقطع مكبر من جدار الجسم يوضح الطبقة الداخلية والخارجية من الخلايا التي تتخللها خلايا عصبية متداخلة مع امتدادات مستقبلاتها (التغصنات) المكشوفة على الأسطح الخارجية والداخلية. (ب) خلية عصبية يظهر منها جسم خلية والتغصنات والمحور. (ج) هيدرا سليمة تبين أن الخلايا العصبية وامتداداتها تشكل شبكة عصبية.

كان الحلّ هو ظهور خلايا متخصصة تسمى العصبونات (أو الخلايا العصبية) التي تختلف عن الخلايا المستديرة أو المستطيلة

العادية من حيث وجود تنوعين يمتدان من جسم الخلية ويمكن أن يصلا إلى مسافات طويلة (انظر الشكل 1.1 ب)⁽²⁾ يصل التنوع القصير المعروف باسم التغصن إلى سطح الحيوان ويحتوي غشاؤه الطرفي على مستقبلات تتعرض للوسط المحيط ويمكن أن تستجيب للإشارات الخارجية. في حين يمتد التنوع المحوري الأطول داخل الحيوان، حيث يمكن أن ينتهي على الخلايا العصبية الأخرى ويشكل شبكة معها أو مع الخلايا العضلية⁽³⁾. وتكون الشبكة حركية نظرًا إلى أن التنوعين قابلان للاستثارة كهربائيًا ويمكن أن يقوموا بسرعة بتوصيل إشارة كهربائية تعرف باسم كمون العمل، مثل التيار الذي يمرّ على طول سلك. عند تنشيط المستقبلات، يتولد كمون عمل ينتشر بسرعة على طول الشبكة العصبية إلى الخلايا العضلية، مما يتسبب في تقلصها. ينتج عن ذلك سحب انعكاسي منسّق للمجسات والجسم يقلل بشكل كبير من حجم الحيوان ومن تعرضه. وعلى نحوٍ مماثل، يمكن للخلايا العصبية التي تتعرض لتواءاتها للتجويف الهضمي أن تستجيب للعوامل التي دخلت أو تم التقاطها بواسطة المجسات. وهكذا، لدى هذا الكائن البسيط نرى كيف يمكن أن تشكل الخلايا العصبية شبكات بسيطة تسمح للمعلومات بالتدفق بسرعة من الأسطح الداخلية والخارجية إلى الخلايا داخل الحيوان التي يمكن أن تستجيب (الشكل 1.1 C). وبالتالي فإن ظهور الخلايا العصبية هو من أبرز الأحداث في تاريخ تطور الحيوان. عند الحيوانات الأعلى رتبة والبشر، تتوسط الخلايا العصبية الأنشطة الانعكاسية

ولكنها تنفذ أيضًا استجابات أكثر دقة، منها نقل المعلومات التي
تمكننا من أداء المهام المعقدة وإبلاغنا عن إصابة أو آفة ضارة عبر
الإحساس الذي يُنظر إليه على أنه ألم.

(2)

تنظيم الجهاز العصبي البشري من الأعصاب إلى الخلايا العصبية

الأعصاب المحيطية والباحات الجلدية

إذا قبلنا الفرضية في الوقت الحالي بأنّ الألم المزمن ينشأ بسبب عطل في بعض مكونات الأعصاب المسؤولة عن الألم، فيجب أن نبدأ بمناقشة التنظيم العام لجهازنا العصبي. يعتبر علماء التشريح عمومًا أن هذا الجهاز يتكون من جزئين: جهاز عصبي مركزي (CNS) يتكون من الدماغ واستمراره، والحبل الشوكي، والجهاز العصبي المحيطي (PNS) يتكون من الأعصاب التي تنبثق من الجهاز العصبي المركزي وينتشر في جميع أنحاء الجسم. نظرًا إلى أن الدماغ هو البنية الأكثر تعقيدًا المعروفة، فقد تجاوز قدرات علماء التشريح الأوائل على فهم كيفية عمله⁽¹⁾. بالإضافة إلى ذلك، فإنه مستترٌ داخل الجمجمة مما يحدّ من إمكانية الوصول إليه ومحاولات التدخل في الدماغ أدّت غالبًا إلى اضطرابات كارثية في وظائفه. وفي حين أنّ الحبل الشوكي أبعد ما يكون عن التعقيد، فإنه محاطٌ بقناة تتكون من عظام وأربطة العمود الفقري وهو بالمثل عرضة للتلف.

على النقيض من ذلك، تمكن الأطباء من فحص الأعصاب في الجهاز العصبي المحيطي بعد إصابات خطيرة وتمكن علماء التشريح من دراسته طوال عدة قرون. ولذلك اكتسبنا قدرًا كبيرًا من المعرفة بشأن توزيعها ووظيفتها.

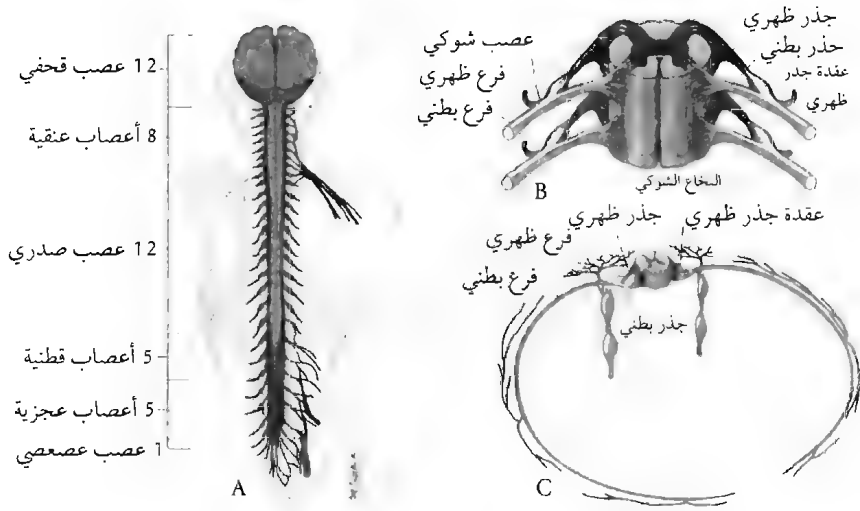
إنّ عدد وأصل الأعصاب الطرفية ثابت من فرد إلى فرد، وتصنّف حسب المكان الذي تخرج منه من الحبل الشوكي (الشكل 1.2)⁽²⁾ ينشأ من الدماغ اثنا عشر زوجًا من الأعصاب القحفية⁽³⁾، وينشأ واحد وثلاثون زوجًا من الأعصاب الشوكية بالتتابع من الحبل الشوكي (انظر الشكل 1.2 أ). الجهاز العصبي الفقاري متناظر من الناحيتين بحيث يقوم أحد العصبين من كلّ زوج بتعصيب الجانب الأيمن من الجسم ويعصّب الآخر الجانب الأيسر. سنركز على الأعصاب الشوكية في الوقت الحالي ونصف بإيجاز كيف أنّ توزّعها مهمّ لفهم الألم.

يتكون كلّ عصب شوكي خارج العمود الفقري مباشرة عن طريق اندماج الجذر الظهري (الخلفي) والبطني (الأمامي) (الشكل 1.2 ب). يتموضع على الجذر الظهري تورّم يعرف باسم العقدة الجذرية الظهرية (DRG) التي ستوضح أهميتها عندما نناقش محتوياتها. بعد مسافة قصيرة، ينقسم كلّ عصب شوكي إلى فرع بطني (أمامي)، يمتد إلى الجزء الأمامي من الجسم وفرع ظهري (خلفي) يمتد إلى الخلف. من السهل فهم توزيع الفروع الأولية الظهرية والبطنية في المنطقة الصدرية، حيث تظهر وفق تسلسل وتحيط

بالجسم في جيب تحت الأضلاع (الشكل 1.2 ج). وبالتالي، يمكننا ترقيم الأعصاب الصدرية حسب منشئها من الحبل الشوكي (T1، T2، إلخ). على النقيض من ذلك، تتداخل الأعصاب التي تظهر في مناطق العنق والقطن والعجز لتشكيل ضفيرة (انظر الشكل 1.2 أ)، والتي تعكس تطور الطرفين العلوي والسفلي حيث لا تصطف أعصاب الجلد والهيكل الأساسية بترتيب كما هو الحال في الصدر. على عكس الأعصاب الصدرية التي تنشأ من مستوى واحد فقط من الحبل الشوكي، فإن تلك التي تخرج من كل ضفيرة تحتوي على مكونات من عدة مستويات من الحبل الشوكي ويتم إعطاؤها أسماء، مثل العصب المتوسط، الزندي، وما إلى ذلك.

تنشأ من كل فرع على طول مساره العديد من الفروع الصغيرة التي تنتهي على شريط محدد من الجلد يعرف باسم الباحة الجلدية، وكذلك على العضلات والعظام والأوعية الدموية والغدد العرقية التي تقع تحت كل قطاع أو باحة جلدية (الشكل 1.2).

الشكل 1.2 منشأ وتوزيع الأعصاب التي تشكل الجهاز العصبي المحيطي. (أ) يظهر اثنا عشر زوجاً من الأعصاب القحفية من المنطقة القحفية ويظهر واحد وثلاثون زوجاً من الأعصاب الشوكية من الحبل الشوكي. تظهر الأعصاب الصدرية الاثنا عشر في تسلسل وعلى الجانب الأيسر تظهر وهي تسير تحت كل ضلع. على الجانب الأيمن، يظهر أن كلاً من الأعصاب في المناطق العنقية والقطنية والعجزية تختلط لتشكيل ضفيرة. (ب) تكون العصب الشوكي. تشكل الفروع الصغيرة التي تنشأ من المنطقة الظهرية

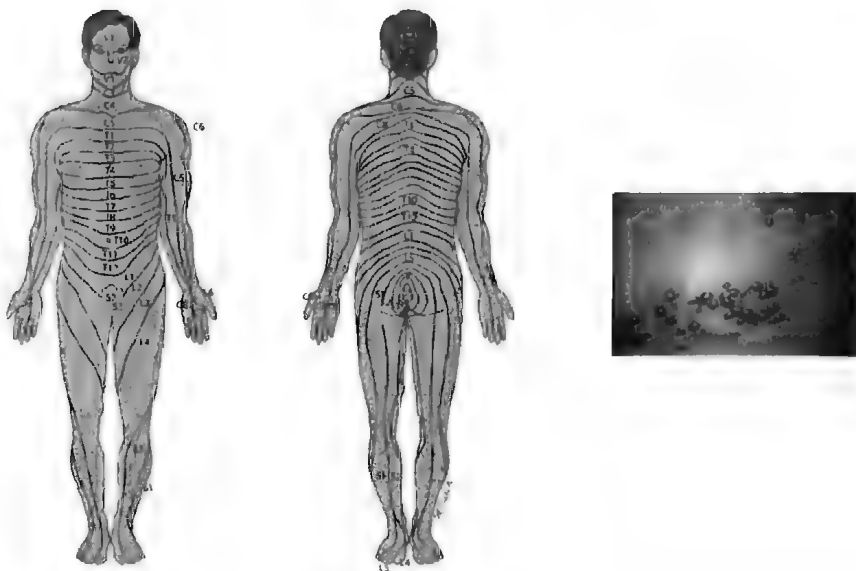


والبطنية من الحبل الشوكي جذراً ظهرياً وجذراً بطنياً، على التوالي. عقدة الجذر الظهري تموضع على الجذر الظهري. تندمج الجذور لتشكيل عصب شوكي قصير ينقسم إلى فرع ظهري صغير (فرع) إلى الخلف وفرع بطني أكبر (فرع) إلى الأمام. (ج) عصب صدري بفرعه الظهري الصغير وفرعه البطني الكبير الذي يحيط بالجسم. فروع صغيرة تعصب كل عضلة من العضلات وغيرها من الهياكل وتنتهي في الجلد.

وبالتالي، فإن كل فرع ظهري يعصب محتويات باحة جلدية محددة في الخلف والفرع البطني في الجزء الأمامي⁽⁴⁾

على الرغم من وجود اختلافات فردية صغيرة في نمط الباحة الجلدية، فإن مسار كل فرع من فروع الأعصاب أثناء مروره في جميع أنحاء الجسم إلى الباحة الجلدية ثابت نوعاً ما. على سبيل المثال، أذية تحدث تماماً عند يسار السرة سوف تشمل الباحة الجلدية الصدرية العاشرة التي يتم تعصيبها بفروع العصب الشوكي الصدري العاشر

وتتصل مع النصف الأيسر من الحبل الشوكي عند مستوى الصدري العاشر.



الشكل 2.2 (يسار) خريطة الباحات الجلدية من الأمام والخلف. يتم تعصيب كل باحة جلدية من خلال الفروع الظهرية والبطنية لعصب شوكي محدد. وهكذا، يتم تعصيب منطقة السرة من قبل الفروع الأمامية للعصب الشوكي الصدري العاشر T10 الذي ينشأ من المستوى الصدري العاشر للحبل الشوكي. (يمين) بثور ناشئة عن الهربس النطاقي (حزام النار) على طول الباحة الجلدية الصدرية على جانب الجسم.

مسار الأعصاب في منطقة الصدر واضح جدًا في الحالة المعروفة باسم حزام النار، والتي تنشأ لدى البالغين من إعادة تنشيط فيروس الهربس النطاقي الذي يسبب جدري الماء (انظر الشكل 2.2). يمكن أن يؤثر الفيروس على أي عصب محيطي في جميع أنحاء الجسم

ويظهر على هيئة بثور مؤلمة جدًا في جلد الباحة الجلدية التي يغطيها العصب المصاب.

ثمّة اسم آخر للجسم هو «الجسد soma» لذا تعرف الأعصاب المحيطية أيضًا باسم الأعصاب الجسدية. والجدير بالذكر أن الجسد لا يشمل الأحشاء، أي الأعضاء الداخلية مثل القلب أو الرئتين أو الكلى أو أي من مكونات الجهاز الهضمي. هذا يعني أن الألم الناشئ من هذه الأعضاء يتم التوسط فيه من قبل جهاز عصبي مختلف مما يعقد إلى حدّ كبير تحديد مصدر الألم. سنتطرق إلى وصف ما يسمى بالجهاز العصبي الحشوي بالتفصيل في فصل لاحق. إن التوزيع النمطي للأعصاب الشوكية والباحات الجلدية مهم جدًا لأنه يمكن الأطباء من التعرف بشكل مؤكد على العصب الذي نقل المعلومات حول الإصابة من كل موقع في الجسم.

تدفق المعلومات من وإلى الجهاز العصبي المركزي

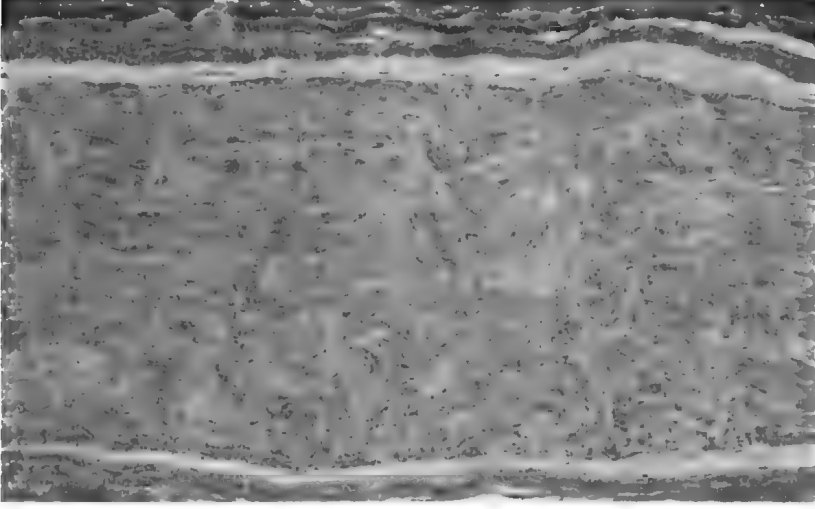
إن معرفة تشريح وتوزيع الأعصاب الشوكية لا يفسر وظيفتها ببساطة. في مطلع القرن الثامن عشر، أدرك علماء التشريح أن الشبكة الواسعة من الأعصاب في الجهاز العصبي المحيطي كانت مسؤولة عن اكتشاف المنبهات المسؤولة عن اللمس والألم ودرجة الحرارة عبر الجلد وكانت ترسل هذه المعلومات إلى الجهاز العصبي المركزي الغامض بالنسبة إليهم⁽⁵⁾ لاحظ أننا نستخدم كلمة «كشف» وليس «حس». هذا التمييز مهم لأن القدرة على الاستشعار -أن تكون

على دراية بالمتنبه المكتشف - تعتمد على تنشيط دارات متطورة جدًا في الدماغ والتي ستتطرق إليها لاحقًا. وصف علماء التشريح الأوائل المعلومات المتدفقة نحو الجهاز العصبي المركزي بأنها واردة وقرروا أن الأغلبية العظمى من هذه المعلومات تصل إلى الحبل الشوكي عبر الجذور الظهرية. وبالمثل، كانوا يعرفون أنه إذا قُطع العصب، فإن العضلات المتصلة به تصبح مشلولة. هذا يعني أن المعلومات من الجهاز العصبي المركزي كانت تتدفق إلى الخارج على طول الأعصاب، ويطلق عليها «الصادرة». جميع المعلومات الصادرة تخرج من الجهاز العصبي المركزي إلى الأعصاب الشوكية من خلال الجذر البطني⁽⁶⁾ وبالتالي، فإن نقل المعلومات الواردة والصادرة عبر الأعصاب في المحيط هو الذي يمكننا من التعامل مع محيطنا. على سبيل المثال، عندما نحاول وضع خيطٍ في إبرة، فإن الإشارات الواردة من الجهاز البصري والمعلومات اللمسية من أصابعنا تنتقل عبر الأعصاب إلى الدماغ حيث تؤدي إلى رؤيتنا الثقب والشعور بالإبرة والخيط. بما أن دافعنا هو ضم الإبرة، تنشط الدارات العصبية المناسبة في الدماغ وتتدفق المعلومات الفعالة إلى الخارج على طول الأعصاب إلى العضلات التي تمكننا من دفع الخيط عبر الثقب. ما لم يتمكن علماء التشريح الأوائل من تمييزه هو البنية المسؤولة فعليًا عن نقل المعلومات الواردة والصادرة على طول الأعصاب. ولم تصبح جليّة إلا بعد تطوّر المجاهر.

التشريح العصبي المجهرى: الأساس العصبي للألم

كان اختراع المجهر، المنسوب إلى العالم الهولندي أنطوني فان ليفينهوك في منتصف القرن السادس عشر، أحد أهم التطورات العلمية في التاريخ لأنه فتح عوالم لا يمكن الخوض فيها بالعين المجردة وحدها. ولأول مرة يتمكن العلماء من دراسة الخلايا التي تشكل الوحدات الأساسية للحياة. وقد تيسر ذلك عبر تطبيق أصباغ محددة وإجراءات أخرى مكّنت من التمييز بين نوع خلية وأخرى. وكانت تقنيات التلوين الخاصة التي ابتكرها سانتياغو رامون إي كاجال لا تقدر بثمن في هذا الصدد⁽⁷⁾. عندما وجّه العلماء مجاهرهم إلى الجهاز العصبي بعد التلوين، دخلوا إلى عالم الخلايا العصبية المجهول حتى تلك اللحظة. في الواقع، عندما نظروا داخل العصب الشوكي شاهدوا الآلاف من الألياف (الشكل 3.2). أي أنّ الأعصاب التي وصفها علماء التشريح القدماء ودرسها علماء التشريح المعاصرون كانت مجرد أنابيب؛ والألياف التي داخلها هي التي تنقل المعلومات فعلياً. ومن خلال تتبع هذه الألياف، سرعان ما ثبت أنها امتدادات لأجسام الخلايا العصبية التي تقع على بعد مسافة كبيرة.

لقد عرفنا في البداية خلايا عصبية بسيطة كما لدى الهيدرا الشائعة، لكن الخلايا العصبية في جسم الإنسان تأتي بأحجام وأشكال عديدة تعكس وظائف عصبية أكثر تعقيداً. هنا، سنصب تركيزنا على النوعين السائدين في الجهاز العصبي المحيطي (الشكل 4.2).

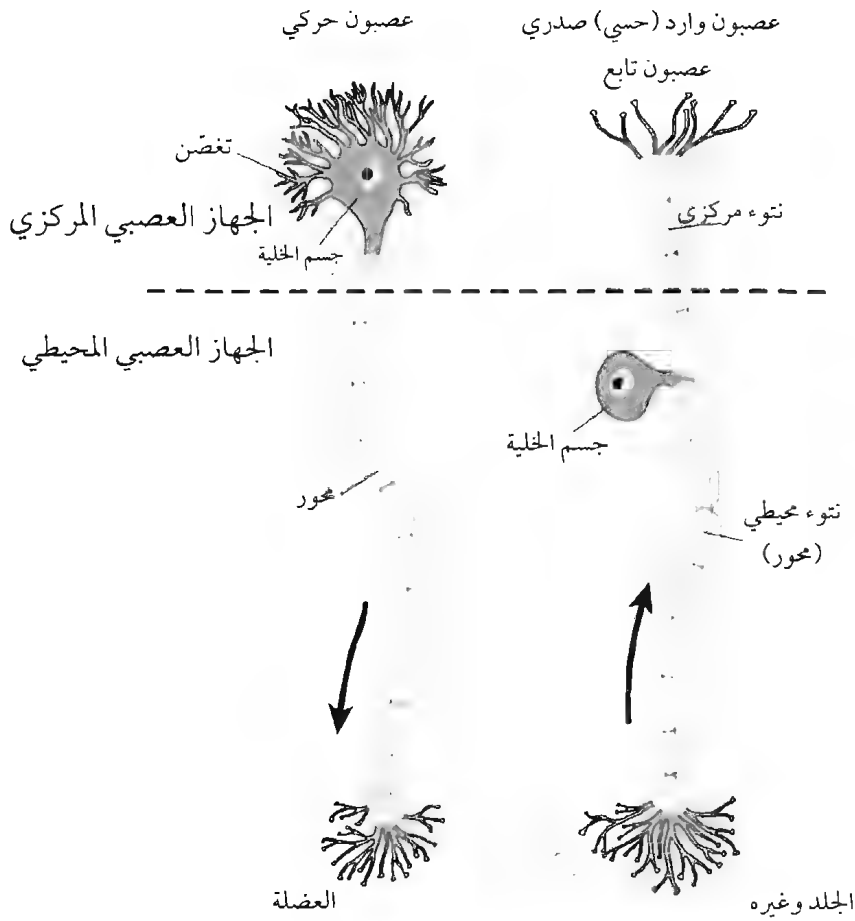


الشكل 3.2 مشهد مجهري لمقطع من عصب محيطي ملون يوضح أنه يتكون من آلاف الألياف العصبية التي تتدفق من وإلى المحيط.

أول هذه الأعصاب، العصبون الحركي الذي يمتلك جسم خلية يقع داخل الحبل الشوكي في كل مستوى من المستويات الواحد والثلاثين. يحتوي جسم الخلية على المادة الجينية والجهاز الذي يصنع البروتينات والجزيئات الكبيرة الأخرى اللازمة للحفاظ على الوظائف العصبية المختلفة. يمتد من جسم الخلية العديد من التغصنات القصيرة، ومحور واحد طويل جداً. يخرج المحور من الحبل الشوكي عبر الجذر البطني للدخول إلى العصب الشوكي المناسب. ثم يسير داخل إما الفرع الظهري وإما البطني من العصب إلى العضلات المستهدفة في الباحة الجلدية. مثل الخلايا العصبية لدى الهيدرا الشائعة *H. vulgaris*، تستجيب الخلايا العصبية في الجهاز العصبي البشري أيضاً للمنبه من خلال توليد نبضة كهربائية -كمون

عمل - يمكن أن تنتشر بسرعة على طول التغصنات والمحاور مثل التيار الذي يمر على طول السلك. وسيكون لدينا الكثير لنقوله عن توليد كمونات العمل في فصل لاحق. في الوقت الحالي، يجب أن نفهم أن العوامل المنبهة لتغصنات الخلية العصبية الحركية سوف تثير كمونات عمل تنتقل على طول المحور وينتج منها تقلص العضلات المستهدفة. الخلايا العصبية الحركية هي الذراع الصادرة للجهاز العصبي المحيطي وهي مسؤولة عن جميع حركات العضلات.

تُنقل جميع المعلومات الواردة إلى الجهاز العصبي المركزي من خلال الخلايا العصبية التي يختلف شكلها اختلافاً كبيراً عن الخلايا العصبية الحركية (الشكل 4.2). يتموضع جسم الخلية لجميع الخلايا العصبية الواردة في العقدة الجذرية الظهرية، والتي، كما ذكرنا آنفاً، تقع على الجذر الظهرى. ويخرج بروز قصير واحد من جسم الخلية وينقسم إلى نتوءين. يدخل النتوء المحيطي الأطول بكثير في العصب الشوكي ويتوزع إلى باحته الجلدية عبر الفرع الظهرى أو البطنى. يدخل النتوء المركزي الأقصر في الجذر الظهرى وتدخل إلى الحبل الشوكي حيث يتواصل مع الخلايا العصبية الشوكية. ومثل الخلايا العصبية الحركية، تكون الخلايا العصبية الواردة قابلة للاستثارة كهربائياً وتنتقل كمونات العمل المستثارة في المحور العصبي المحيطي إلى النتوء المركزي وعلى طوله.



الشكل 4.2 مورفولوجيا الخلايا العصبية الحركية والواردة. يعصب المحور الطويل للخلايا العصبية الحركية الخلايا العضلية، أما التنوء المحيطي الطويل (المحور) للخلايا العصبية الواردة فينقل المعلومات الحسية من الجلد والبنى الأخرى في المحيط. كلاهما يقعان داخل الأعصاب المحيطية. ويقع جسم الخلية العصبية الحركية والتنوء المركزي القصير للخلايا العصبية الواردة داخل الجهاز العصبي المركزي. ويقع جسم الخلية لجميع الخلايا العصبية الواردة في العقد الجذرية الظهرية.

وبالتالي، فإن المعلومات تنتقل عبر كمونات العمل من البنى المحيطية، مثل الجلد، إلى الخلايا العصبية في الحبل الشوكي.

يُعد استخدام مصطلح التتوءات (أو الألياف) لوصف الفرع المحيطي من الخلايا العصبية الواردة صحيحًا ولكنه غير عملي. وفقًا للتشريح العصبي التقليدي، تقوم المحاور بتوصيل كمونات العمل بعيدًا عن جسم الخلية. لكن التتوء المحيطي للخلايا العصبية الواردة ينقل بوضوح المعلومات نحو جسم الخلية، ما يتناقض مع هذه المقولة. في الآونة الأخيرة، جرى تحديد المحاور ليس من خلال اتجاه التوصيل بل من خلال قدرتها المحدودة على تصنيع البروتينات. وبناءً على هذا المعيار، يمكن تسمية التتوء المحيطي بالمحور. لقد اخترنا استخدام الاسمين «المحور العصبي» و«التتوء».

نظرًا إلى خصائصها الهندسية والكهربائية، من السهل معرفة سبب تصنيف هذه الخلايا العصبية على أنها «خلايا واردة». لاحظ أن أجسام الخلايا العصبية الحركية موجودة في الجهاز العصبي المركزي، وكذلك نهايات التتوءات المركزية للخلايا العصبية الواردة. وبالتالي، فإن تقسيم الجهاز العصبي إلى جهاز عصبي مركزي وجهاز عصبي محيطي هو بنية تشريحية بحتة. وكلّ من الوظائف الحركية والحسية ليس لها مثل هذا الحدّ وهي متكاملة تمامًا. يحتوي كلّ من أزواج الأعصاب الشوكية الواحدة والثلاثين على محاور آلاف الخلايا العصبية الحركية والتتوءات المحيطية لآلاف الخلايا العصبية الواردة التي تتصل مع البنى المحيطية. وتلك هي الهياكل المموجة الملونة التي

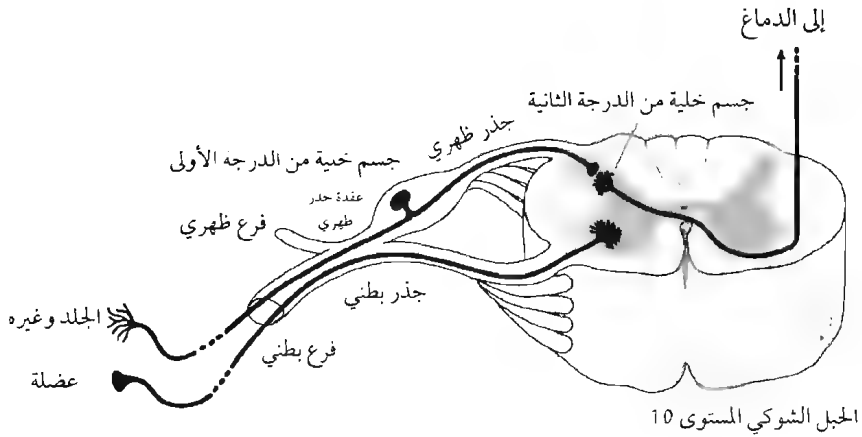
تظهر في الشكل 3.2. لإعطاء فكرة عن المقاييس، يمكن أن يصل طول المحاور الحركية والمحاور المحيطية الواردة التي تعصب إصبع القدم الكبير إلى أكثر من ثلاثة أقدام، ومع ذلك فإن كلاً منها أرق من الشعرة!

كان إدراك أن الخلايا العصبية الواردة مسؤولة بطريقة ما عن توصيل الأحاسيس تقدماً كبيراً، لكن السؤال الذي لا يزال يربك علماء التشريح هو كيف تميز الخلايا العصبية الحسية بين اللمس والألم ودرجة الحرارة وغيرها من المنبهات؟ الجواب هو أن نوعية الإحساس (المعروف أيضاً باسم النمط modality) لا تعتمد على المنبه بل على خصائص الخلايا العصبية التي تستجيب للمنبه. بعبارة أخرى، هناك خلايا عصبية حسية تستجيب لللمس، وغيرها تستجيب للألم، وما إلى ذلك لكل نمط. تشير الأدلة الحديثة إلى أن هناك مجموعة فرعية تستجيب للحكة أيضاً. توجد أجسام الخلايا من جميع الأنواع في العقد الجذرية الظهرية وتدخل محاورها المحيطية جميع فروع الأعصاب الشوكية المرتبطة بتلك العقد. نحن معنيون فقط بتلك الخلايا التي تستجيب للأحداث التي ستؤدي إلى الألم؛ وتعرف هذه باسم الخلايا العصبية المستقبلية للألم (أو nociceptors). كان تشارلز شيرينغتون (1857-1952) أول من قدّم مصطلح حسّ الألم nociception. وكلمة Noci باللغة اللاتينية تعني الألم وهذه الخلايا العصبية هي أول من يستجيب للآفة وبالتالي فهي تعرف باسم الخلايا العصبية المستقبلية للألم من الدرجة الأولى؛ وتختلف

عن الخلايا العصبية التي تتوسط حواسنا الأخرى لأنها تستجيب فقط عندما تكون هناك إصابة أو آفة أخرى وبالتالي تكون صامته فيما عدا ذلك.

الخلايا العصبية المستقبلية للألم ومسار الألم الأساسي

لقد مكنا العمل الذي قام به علماء الأعصاب في العديد من التخصصات من أن نصف بشيء من التفصيل التشرح المجهرى ووظيفة الخلايا العصبية المستقبلية للألم من الدرجة الأولى⁽⁸⁾. وبالتالي، نحن الآن مستعدون لوضع الخلايا العصبية المستقبلية للألم في مكانها الصحيح في الجهاز العصبي المحيطي وسنستخدم مثالاً عملياً. تسببت إصابة في أذية الجلد في الباحة الجلدية للعصب الصدري العاشر T10 بالقرب من السرة (الشكل 5.2)، ومن خلال آلية سنشرحها لاحقاً، ستؤدي الإصابة إلى إثارة كمونات عمل في نهاية النتوء المحيطي للخلية العصبية من الدرجة الأولى، ثم تنتشر كمونات العمل بسرعة على طول النتوء المحيطي للخلية العصبية داخل الفرع البطني للعصب الصدري العاشر T10. وتستمر إلى النتوء المركزي في الجذر الظهري للعصب T10 إلى الحبل الشوكي حيث تنقسم ويتصل كل فرع مع هدف خاص به. يؤدي أحدهما في النهاية إلى تنشيط العصبون الحركي الذي سيخرج محوره من خلال الجذر البطني ويسير داخل الفرع البطني للعصب T10 ليسبب تقلص العضلات في موقع الإصابة.



الشكل 5.2 رسم تخطيطي يوضح الاستجابة للإصابة. تنتشر كمونات العمل الناتجة من إصابة الجلد على طول التوء المحيطي والمركزي للخلايا العصبية من النمط-C من الدرجة الأولى لتنشيط الخلايا العصبية من الدرجة الثانية في المنطقة الظهرية من الحبل الشوكي والخلايا العصبية الحركية (بشكل غير مباشر) في المنطقة البطنية. وتسير كمونات العمل المستثارة في الخلايا العصبية من الدرجة الثانية على طول محاورها التي تعبر إلى الجانب الآخر وتصل إلى الدماغ. تنتشر كمونات العمل المستثارة في الخلايا العصبية الحركية على طول محاورها التي تخرج عبر الجذر البطني وتسير داخل فرع من العصب الشوكي لإثارة تقلصات العضلات المستهدفة، وبالتالي حماية المنطقة المصابة من أضرار إضافية.

يمكننا الآن فهم السحب الانعكاسي السريع الذي يحمي المنطقة من المزيد من الأضرار. الفرع الآخر أكثر أهمية لأنه يثير كمونات العمل في الخلايا العصبية المستقبلية للألم من الدرجة الثانية. تسير هذه الكمونات داخل محور العصبون من الدرجة الثانية عندما يعبر إلى الجانب الآخر من الحبل الشوكي ويصعد إلى الدماغ (انظر الشكل 5.2). إنَّ ما وصفناه حالاً جدير بالملاحظة:

هذا المسار الأساسي ثنائي الخلايا العصبية من الدرجة الأولى ومن الدرجة الثانية مسؤول عن توصيل الإشارات من موقع الآفة إلى الدماغ. في الواقع، هذا المسار مسؤول عن نقل معلومات حول الآفة من أطراف أصابع أقدامنا إلى أعلى رؤوسنا وكل مكان بينهما. وحقيقة أن محور خلية عصبية من الدرجة الثانية يعبر إلى الجانب الآخر من الحبل الشوكي أمر مهم جداً لأنه يعني أن إشارات الألم التي تدخل النخاع الشوكي من الجانب الأيمن من الجسم سيتم توصيلها إلى الجانب الأيسر من الدماغ والعكس صحيح.

يوجد نوعان من الخلايا العصبية المستقبلية للألم من الدرجة الأولى: (A - دلتا)، و (C - النمط). تكون نهايات ألياف A - دلتا في المحيط أكثر تموضعاً من تلك الخاصة بالخلايا العصبية من النمط - C، وتقوم محاورها بتوصيل المعلومات من موقع الآفة بسرعة أكبر. وبالتالي، فإن الخلايا العصبية A - دلتا توفر الاستجابة شبه اللحظية للإصابة. ولكن هناك أدلة دامغة من الدراسات السريرية والتجريبية على أن الخلايا العصبية من النمط - C ضرورية لفهم الألم الذي يليه، وخاصة الألم المستمر الشديد. لذلك سنركز على هذه الخلايا العصبية الأولى المستقبلية للألم في الفصول التالية.

يشرح المسار المستقبل للألم ثنائي الخلايا العصبية الذي وصفناه حالاً كيفية توصيل الإشارات من موقع الإصابة إلى الدماغ. ولكن تذكر أن مصطلح «الجسد» لا يشمل الأحشاء. إن كيفية إعلام الدماغ بوجود آفة في القلب أو المعدة على سبيل المثال أمر مهم لأن

عدة أنواع من الألم المزمن مرتبطة بأعضائنا الداخلية. المسار المعني
معقد، وسنؤجل مناقشة وظيفته إلى فصل لاحق.

(3)

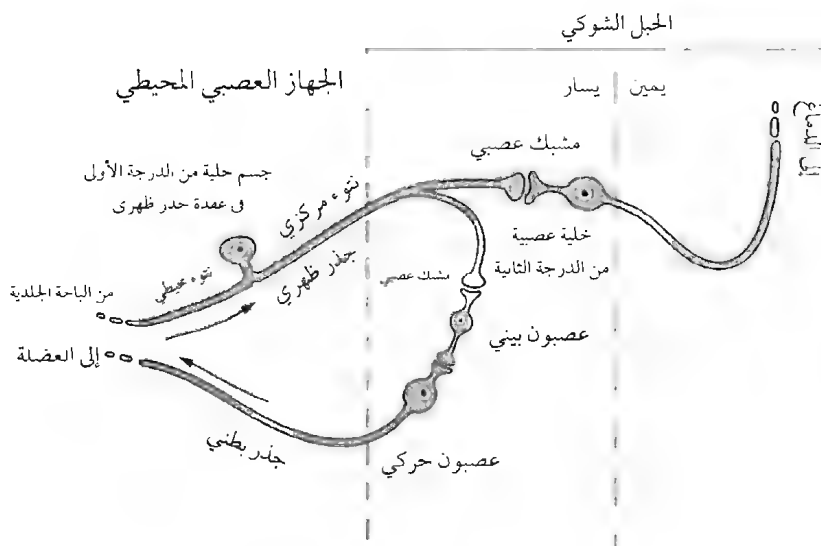
الألم

الإدراك والإسناد

يصوّر الشكل 1.3 مسار استقبال الألم الأساسي بمزيد من التفصيل، حيث يظهر على وجه الخصوص عصبونٌ بيني يتموضع بين التتوءات المركزية للعصبونات المستقبلية للألم من الدرجة الأولى والعصبونات الحركية. ولكن الأهم من ذلك بكثير فيما يتعلق بفهمنا للألم هو أن الفرع الآخر من التتوءات المركزية لا يتلامس مباشرة مع العصبونات المستقبلية للألم من الدرجة الثانية: الفجوة بينهما هي جزء من بنية متخصصة تُعرف باسم المشبك العصبي. إن المشبك العصبي بين العصبونات من الدرجة الأولى والثانية مهم على وجه الخصوص في التحكم في وصول إشارات الألم إلى الدماغ، وسنناقش مورفولوجيا ووظيفة هذا المشبك العصبي في الفصل التالي.

حتى هذه المرحلة، لا توجد معلومات حول الإصابة أو الآفة إلا في صورة كمونات عمل تسير مع المسار الأساسي المستقبل للألم. ما يحدث بعد ذلك أن الدارات في الدماغ ستحول هذه النبضات إلى إحساس بالألم وستتعرف أيضًا على موقع الآفة. وآلية حدوث

هذا مدهشةٌ وغامضةٌ في آنٍ معاً ولا يمكن تقديرها إلا من خلال التعرف بعض الشيء على بنية الدماغ.



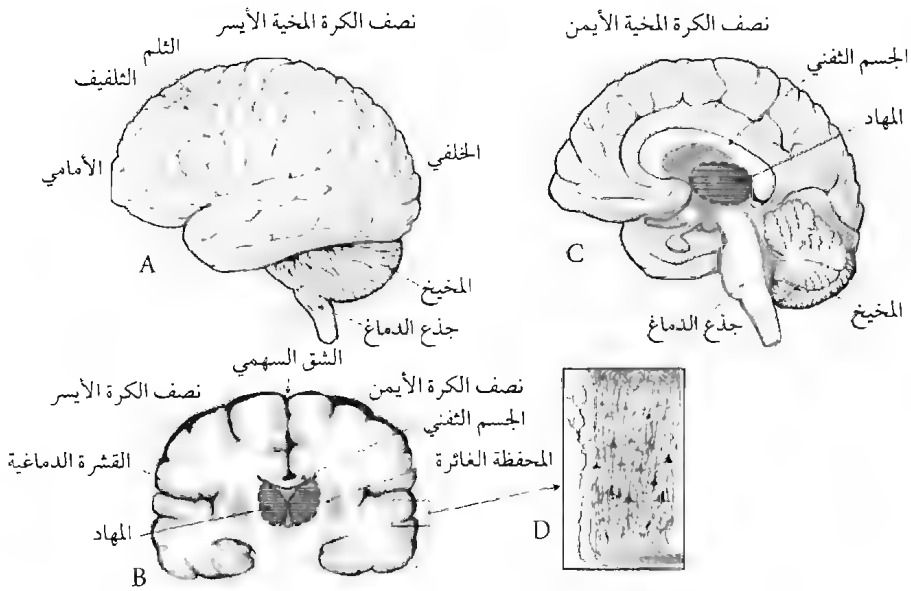
الشكل 1.3 مخطط تفصيلي لوصلات المشابك العصبية المتكونة في المنطقة الظهرية من الحبل الشوكي بين التنوء المركزي للعصبونات المستقبلية للألم من النمط-C من الدرجة الأولى وتغصنات كل من العصبون المستقبل للألم من الدرجة الثانية والعصبون البيني الذي يتصل مع العصبون الحركي.

التشريح الأساسي للدماغ

لأسباب متنوعة، نظر العديد من علماء التشريح والفلاسفة الأوائل إلى الدماغ على أنه قليل الأهمية. تخيل كم سيشعرون بالدهشة لمعرفة أن هذه البنية البريئة هي عضو معقد جداً ويتمتع بقدرات مذهلة. نحن نعلم الآن أن الدماغ يحتوي على ما يقرب من مئة مليار خلية عصبية، يمكن لبعضها أن تتواصل مع عشرة آلاف

خلية عصبية أخرى. إجمالاً، يقدر أن الدماغ يحتوي على تريليون دارة عصبية. لذلك ليس من قبيل المبالغة القول إن الدماغ هو البنية الأكثر تعقيداً في الكون المعروف.

يهيمن على الدماغ نصف الكرة المخية الأيمن والأيسر، اللذان يشكلان معاً المخ (الشكل 2.3 أ). نعلم من الفصل الثاني أن محاور العصبونات من الدرجة الثانية ترسل إشارات من إصابة تقع على الجانب الأيمن من الجسم إلى النصف الأيسر من الدماغ والعكس صحيح.



الشكل 2.3 الدماغ البشري. (أ) منظر للدماغ من الجانب الأيسر يظهر نصف الكرة المخية الأيسر مع التلال (تلافيف) والوديان (التلم). يوجد أسفل المخ المخيخ وجذع الدماغ، ويتصل مباشرة مع الحبل الشوكي عند مدخل الجمجمة. (ب) مقطع عرضي ملون عبر نصفي الكرة يبين موقع أجسام الخلايا العصبية (الرمادية) في القشرة والمهاد (المنطقة) والمحاور

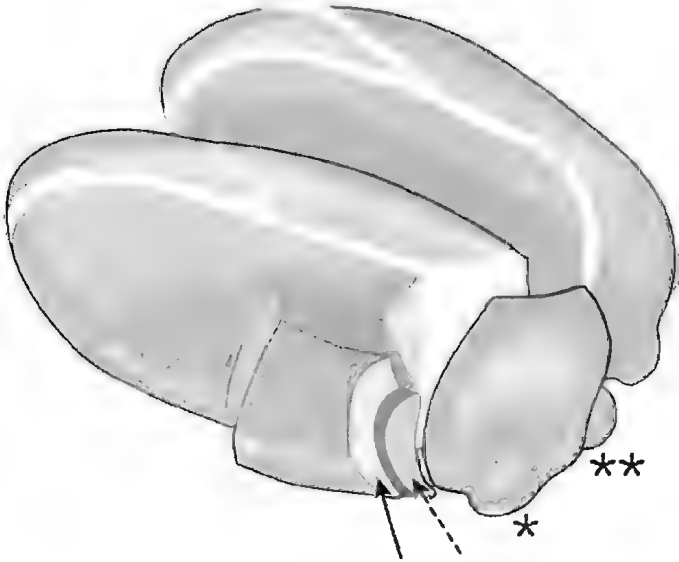
(البیضاء) التي تسیر بین نصفي الكرة المخية في الجسم الثفني. ويفصل ما بین نصفي الكرة الشق السهمي. (ج) السطح الإنسي لنصف الكرة الأيمن مع التركيز على موقع المهاد (منقط). (د) مقطع ملون مكبر عبر القشرة الدماغية ملون بطريقة كاجال ويتضح ترتيب الخلايا العصبية القشرية ومحاورها وتغصناتها التي تقع تحت السطح مباشرة. تشكل مليارات الخلايا العصبية القشرية دارات مسؤولة عن وظيفة المخ.

لا يعمل نصف الكرة بشكل مستقل بل يتصلان عبر نطاق عريض من المحاور يسمى الجسم الثفني (الشكل 2.3 ب). يوجد أسفل نصفي الكرة في خط الوسط جذع الدماغ، ويتصل مع الحبل الشوكي ويوفر مرورًا لجميع المعلومات التي تدخل وتخرج من الدماغ من الجسم أدناه. تصل هذه المعلومات إلى القشرة عبر المحفظة الداخلية.

السمة البارزة للمخ البشري هي السطح المعقد الذي تشكّل بواسطة العديد من التلال، والمعروفة باسم «التلافيف»، والوديان، والمعروفة باسم «التلم». يختلف نمطها إلى حدّ ما من دماغ إلى آخر، ولكن يمكن التعرّف على بعضها بشكل موثوق وتُعدّ علامات مفيدة لوظائف الدماغ كما سنرى لاحقًا. تزيد التلافيف بشكل كبير من مساحة السطح، وتشكل الخلايا العصبية التي تقع أسفل السطح ما يسمى «القشرة الدماغية» (الشكل 2.3 ب، د). والمليارات من الخلايا العصبية القشرية وروابطها مسؤولة عن سمات بشرية أعلى. يمكن رؤيتها في مقاطع ملونة عبر الدماغ لأن أجسام الخلايا تبدو رمادية والمحاور بيضاء. تجتمع الخلايا العصبية القشرية ضمن مئات المجموعات الفرعية التي تختلف وظيفيًا عن بعضها.

الإدراك: المهاد

البنية الرئيسية لفهم الألم هي المهاد، وهو عبارة عن مجموعة ثنائية من أجسام الخلايا العصبية التي تقع في عمق كل نصف كرة (الشكل 2.3 ج). كل مهاد هو مركز اتصال وتكامل يستقبل مدخلات من جميع العصبونات الحسية في المحيط باستثناء تلك الخاصة بحاسة الشم، لأنها من نمط أكثر بدائية⁽¹⁾ ينقسم المهاد إلى مجموعات متميزة من العصبونات؛ يستجيب كل منها لإدخال حسي نوعي محدد (الشكل 3.3). وبالتالي، في كل لحظة، تدخل الأعصاب التي تنقل كمونات العمل للبصر والسمع واللمس والألم إلى المهاد لتنشيط الخلايا العصبية المهادية من الدرجة الثالثة المعنية بكل منها.



الشكل 3.3 المهاد الأيمن والأيسر ينقسم كل مهاد إلى مناطق تحتوي على

خلايا عصبية ذات وظائف متميزة. مقطع المهاد على اليسار يسلط الضوء على موقع الخلايا العصبية المهادية من الدرجة الثالثة التي تعالج المدخلات المستقبلية للألم من الجسم (السهم المستمر) والمنطقة الفموية الوجهية (السهم المتقطع) بالإضافة إلى المدخلات من الأنظمة البصرية(*) والسمعية(**). بعد المعالجة عن طريق الدارات الموجودة داخل كل منطقة، تُنقل المعلومات إلى المراكز في الدماغ.

ومن ثم تُنقل هذه المعلومات بشكل مستقل إلى أجزاء أخرى من الدماغ والنتيجة هي إدراك الرؤية والصوت واللمس والألم وجميع الحواس الأخرى التي نستخدمها لخلق مفهوم للعالم من حولنا. وبالتالي، لا ينشأ الألم في موقع الآفة، أو في الخلايا العصبية من الدرجة الأولى أو الثانية؛ بل يظهر إدراك الألم فقط عندما تُنشّط محاور الخلايا العصبية من الدرجة الثانية الخلايا العصبية من الدرجة الثالثة في المهاد. وهذا إدراك عميق إلى حدٍّ ما⁽²⁾

نحن على يقينٍ من أن المهاد ضروري لإدراك الألم لأنّ أيّ إعاقة لترويته الدموية تؤدي إلى ألم شديد، وقد أظهرت الدراسات أن تحفيز مناطق معينة من المهاد يثير الألم، في حين أن استئصال مناطق أخرى يخفف الألم. ولكن لا نفهم بعدُ كيف ينشأ إدراك الإحساس من نشاط الدارات العصبية في المهاد. ومع ذلك، فإن تحديد دور المهاد في الألم كان كشفًا ملهمًا، وبتنا نعلم الآن أن المهاد ليس سوى مكوّن واحد من شبكة عصبية واسعة تحدد ما إذا كنا سنشعر بالألم أم لا وإلى أيّ درجة. كما نعلم من تجربتنا الخاصة أن الألم هرمي على سبيل المثال. إن كنت تعاني من إصابة مؤلمة ولكنك بعد ذلك

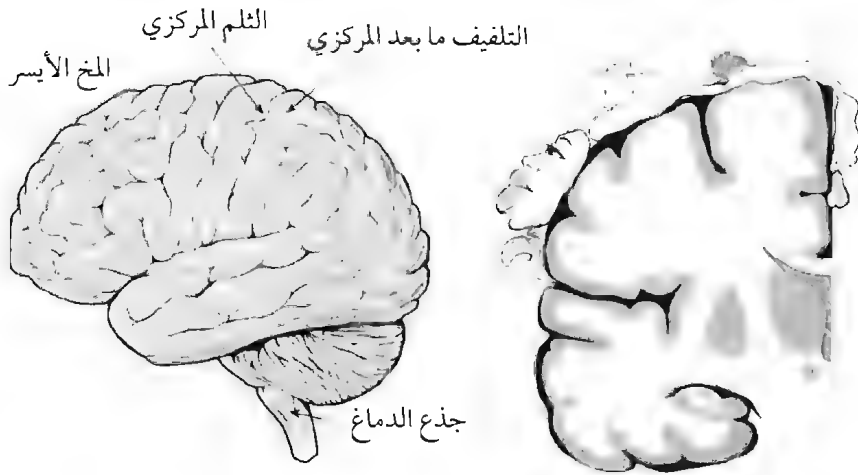
تعرضت لإصابة أكثر خطورة، فإن الألم من الإصابة الأخيرة سيحل محل الألم الناتج من الأولى. وهذا أمر منطقي، حيث يتعين علينا أن نولي المزيد من الاهتمام للإصابة الأكثر خطورة. ولكن هذا التحول في إدراك الألم لا ينشأ من دارات المهاد بل من المراكز العليا في الدماغ. سيكون لدينا الكثير لنقوله عن دور الاهتمام في الفصول اللاحقة.

وبعض العصبونات المهادية من الدرجة الثالثة المشاركة في إدراك الألم لديها محاور تتصل مع منطقة محددة من القشرة الدماغية، وكان تحديد أهمية هذا الاتصال من الاكتشافات العظيمة بحق في علم الأعصاب الحديث.

الإسناد: القشرة الحسية

كان وايلدر بنفيلد وتيودور راسموسن في الخمسينيات على دراية بالوظيفة العامة للخلايا العصبية في القشرة وحاولا تحديد المواقع التي تسببت في إثارة نوبات الصرع. للقيام بذلك، كشفوا دماغ المريض عن طريق إزالة جزء من فروة الرأس والجمجمة أولاً تحت التخدير. وبعد أن يزول التخدير ويستيقظ المرضى، يستخدمون أقطاباً كهربائية صغيرة لتحفيز الدارات القشرية في جميع أنحاء نصف الكرة المخية (هذا ممكن لأن الدماغ غير حساس). كانت هناك استجابة قليلة أو معدومة عندما سبروا معظم المناطق. يقع التلم المركزي عند نقطة المنتصف التقريبية لكل نصف كرة، وخلفه التلفيف الخلفي المركزي

(الشكل 4.3). عندما حفزوا مناطق صغيرة من القشرة في التلفيف ما بعد المركزي، أفاد المشاركون أنهم شعروا بأحاسيس موضعية. وجدير بالذكر أن الاستجابات من كل موضع على طول التلفيف كانت متشابهة لدى جميع المرضى وكان يشار إلى أنها تأتي من الجانب الآخر من الجسم. عندما طابقوا كل استجابة مع موقع التنبيه على التلفيف، صار لديهم خريطة تناظر جسدي مشوهة للجسم يمكن تمثيلها على أنها أشبه بالقزم الحسي homunculus (الشكل 4.3) ⁽³⁾



الشكل 4.3 اليسار: نصف الكرة المخية اليسرى وموقع التلم المركزي والتلفيف الخلفي المركزي (مخطط). يثير التنبيه على طول التلفيف أحاسيس قابلة للتكرار من قبل الجسم. يمين: مقطع من خلال التلفيف ما بعد المركزي في النصف الأيسر يظهر القزم الحسي homunculus الذي نشأ عن طريق ربط منشأ الإحساس بموقع التنبيه على امتداد السطح. يوجد قزم حسي homunculus مماثل على الجانب الأيمن.

ثمة دليل من دراسات الحيوانات الأدنى يشير إلى أن خرائط الجسم هذه موجودة، ولكن العثور عليها لدى البشر يعدّ تقدماً كبيراً في فهمنا للمعالجة الحسية.

للوهلة الأولى، يبدو تشويه خريطة الجسد محيراً، لكن الدراسات اللاحقة أظهرت أن الخريطة كانت انعكاساً دقيقاً لكثافة المدخلات من كل منطقة من مناطق الجسم. فالوجه واليدان والقدمان لها تمثيل كبير في القشرة لأن هذه المناطق لديها أكبر عدد من المدخلات من النهايات العصبية من الدرجة الأولى. وكذلك تمثيل الأصابع هائل على وجه الخصوص ما يعكس الحساسية اللازمة لاستخدام اليد للتعامل مع الأشياء. الأهم من ذلك هو أننا نعلم الآن أن الدماغ يتعرف على مصدر الآفة لأن محاور الخلايا العصبية من الدرجة الثانية التي تنقل كمونات العمل من الموقع تنشط الخلايا العصبية من الدرجة الثالثة المناسبة في المهاد وأن محاورها عندئذٍ تتصل بالموقع المعني على القزم القشري homunculus. هذا بسيط وأنيق على حدّ سواء⁽⁴⁾

ومن المثير للاهتمام أننا عندما ندرس القزم الحسي homunculus، نجد أنه لا يوجد تمثيل للقلب أو الأحشاء الأخرى، ما يشير إلى أننا غير قادرين على إدراك الألم من أعضائنا الداخلية. وهذا بالطبع ينطوي على مفارقة لأننا نشعر بالتأكيد بالألم في القلب والمعدة، ناهيك عن العديد من الأعضاء الأخرى. التفسير هو أن الألم الناشئ من جميع أعضائنا الداخلية يُنقل إلى الجهاز العصبي

المركزي من قبل مجموعة فرعية من العصبونات الحشوية المستقبلية للألم. تحتوي هذه المجموعة من العصبونات من الدرجة الأولى على أجسام خلايا موجودة في العقد الجذرية الظهرية، جنبًا إلى جنب مع تلك التي تتوسط الأحاسيس من الباحات الجلدية، لكن نتوءاتها المحيطية تصل إلى أعضائها المستهدفة عبر مجموعة فريدة من الأعصاب ويتم معالجة الإشارة التي تنقلها فروعها المركزية بشكل مختلف. سنناقش هذه العصبونات المهمة ودورها في الألم في الفصل السابع.

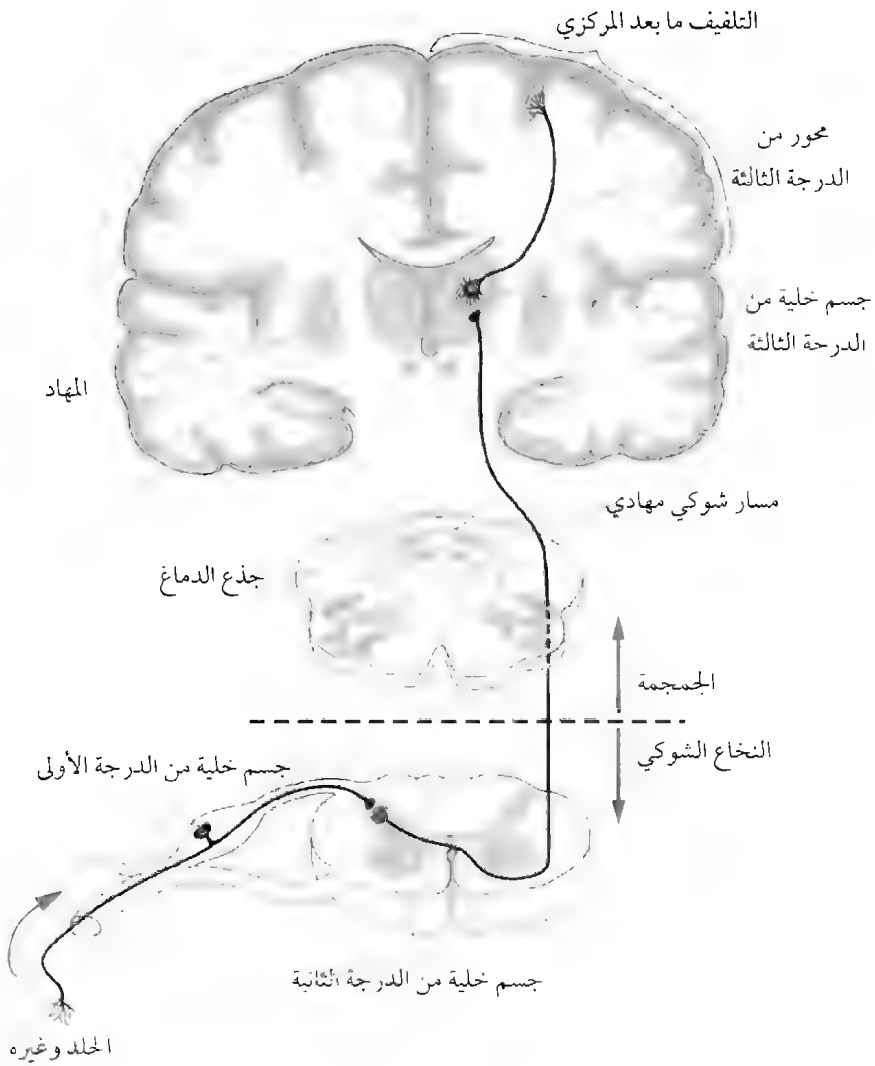
الجهاز الحسي الجسدي

إذ ربطنا المسار الأساسي المستقبل للألم الموضح في الشكل 1.3 بالعصبونات من الدرجة الثالثة في المهاد ووصله إلى العصبونات القشرية المسؤولة عن القزم الحسي homunculus، ينشأ لدينا نظام حسي جسدي مسؤول عن إدراكنا للألم الناتج من أذية ما وتحديد مصدره. يوضح الشكل 5.3 العلاقات التشريرية لهذه المكونات ويوضح أن محور العصبونات المستقبلية للألم من الدرجة الثانية من كل مستوى من مستويات الحبل الشوكي يتقاطع ويصعد إلى العصبونات من الدرجة الثالثة في المهاد ضمن حزمة تعرف باسم السبيل الشوكي المهادي. يسهل تذكر الاسم لأنه يحدد مسارًا يربط الخلايا العصبية في الحبل الشوكي بالخلايا العصبية في المهاد. سيكون للضرر الذي يلحق بالمسار الشوكي المهادي تأثير على إشارات الألم

القادمة من الجانب الآخر من الجسم، ولهذا أهمية بالغة في تشخيص إصابات الحبل الشوكي.

نموذج وخز الدبوس

يمكننا وضع كل هذه المعلومات في سياق أكثر صلة من خلال النظر في مثال عملي - وخز بسيط لإصبع السبابة الأيمن. يخترق الدبوس الجلد، ما يؤدي إلى توليد كمونات العمل في نهايات الخلايا العصبية المستقبلية للألم من الدرجة الأولى في منطقة الإصابة⁽⁵⁾. نظرًا إلى أننا نعلم أن فرعًا من العصب المتوسط يعصب هذه الإصبع، فإن كمونات العمل ستنتشر على طول التواءات المحيطة ومن ثم التواءات المركزية للعصبونات المستقبلية للألم داخل فروع هذا العصب. تدخل الفروع المركزية المنطقة الظهرية من الحبل الشوكي عند المستويات من C5 إلى T1، حيث يتشعب كل منها إلى فرعين. ينشط أحد الفرعين (بشكل غير مباشر) العصبونات الحركية التي تدور محاورها داخل العصب المتوسط لإثارة تقلص العضلات من أجل السحب الدفاعي للإصبع، وبالتالي حمايتها من المزيد من الإصابة.



الشكل 5.3 يدرك الألم ويحدد موضعه من خلال النظام الحسي الجسدي. يوضح الشكل خلية عصبية مستقبلية للألم من النمط-C من الدرجة الأولى مع نتوء محيطي يعمل على تعصيب الجلد، وجسم خلية في العقدة الجذرية الظهرية، ومنتوء مركزي يُنشّط خلية عصبية من الدرجة الثانية في الحبل الشوكي. يتقاطع محور العصبون من الدرجة الثانية مع الجانب المقابل ويصعد داخل المسار الشوكي المهادي إلى المهاد، حيث ينشّط عصبوناً من الدرجة الثالثة يتصل محوره مع العصبونات في القشرة الحسية.

يتصل الفرع الآخر عبر المشبك مع تغصنات العصبونات المستقبلية للألم من الدرجة الثانية. وهذا يثير كمونات العمل في محاور العصبونات من الدرجة الثانية التي تتقاطع محاورها وتصعد في المسار الشوكي المهادي إلى الجانب الأيسر من الدماغ، لتنشط العصبونات من الدرجة الثالثة في المهاد الأيسر حيث يتم إدراك الألم. ثم ترسل بعض العصبونات المهادية محاور إلى منطقة القزم الحسي في نصف الكرة المخية الأيسر والتي ستنسب منشأ الألم إلى السبابة اليمنى.

نتأمل فيما سبق لبرهة:

نحن ندرك الآن أن لدينا إصابة في إصبع السبابة اليمنى بسبب التدخلات التي وصلت الدماغ عبر مسارات الجهاز الحسي الجسدي (انظر الشكل 5.3). علاوة على ذلك، فإن المسارات المتوازية سوف تتوسط الاستجابة لوخز الدبوس من أي مكان على الجلد: ولن يختلف سوى الباحة الجلدية وعصبها. ورغم صحة ذلك فقد وصفنا فقط الآفات التي تصيب الجسم من الرقبة وما دونها. ما نحتاج إلى مناقشته الآن هو كيفية نقل معلومات الألم من مناطق في الرأس.

تعصيب المنطقة الفموية الوجهية للرأس

ينطوي القزم الحسي على مساهمة كبيرة جدًا في منطقة الوجه تعكس أهميته في بقاء الإنسان على قيد الحياة. يتصل المسار المستقبل

للألم الذي يرسل معلومات حول آفة في الوجه من خلال الأعصاب القحفية التي يمكن مقارنتها وظيفياً بالأعصاب الشوكية التي ناقشناها بالتفصيل. ومثل الجهاز الشوكي، تتكون المسارات القحفية أيضاً من العصبونات من الدرجة الأولى والثانية والثالثة، لكن ترتيبها التشريحي يختلف عن نظيراتها الشوكية أدناه. يبدأ الاختلاف عندما يصبح الحبل الشوكي المجزأ جذع الدماغ في الثقب العظمى، وهي الفتحة الكبيرة في قاعدة الجمجمة. اعتباراً من هذه النقطة فصاعداً، لا توجد عقد جذرية ظهرية، كما أن منشأ وتوزع الأعصاب المحيطية الواردة والصادرة أكثر تعقيداً. لحسن الحظ، لا يتعين علينا مناقشة هذا التشریح بالتفصيل لأن الأغلبية العظمى من المعلومات المستقبلية للألم من البنى في الرأس تتوسطها عصبونات من الدرجة الأولى التي تعيش أجسام خلاياها في زوج من العقد ثلاثية التوائم كبيرة جداً (الشكل 6.3). تقع هذه العقد خارج جذع الدماغ وتضم العصبونات الحسية التي لها وظائف مماثلة لتلك الموجودة في العقد الجذرية الظهرية. وكما يشير الاسم، لكل عقدة ثلاثة فروع رئيسية ويمتد كل فرع على نطاق واسع في جميع أنحاء منطقة الفم والوجه كنظير للعصب الشوكي. يحتوي كل فرع على التتواءات المحيطية للعصبونات المستقبلية للألم من الدرجة الأولى والتي ستنقل إشارات للألم عبر فروعه الثلاثة. لكل فرع أهداف فريدة خاصة به، دون تداخل، وتوفر الفروع بشكل جماعي معلومات من الأسنان واللثة والمنطقة الأنفية واللسان والمنطقة الفموية والعين والأذن والأغشية المحيطة بجزء كبير من الدماغ.

وبالتالي، فإن المنطقة التي يعصبها كل عصب ثلاثي التوائم واسعة بشكل استثنائي وتضم بعضاً من أهم الهياكل في الجسم.

تدخل التتوءات المركزية للعصبونات المستقبلية للألم من الدرجة الأولى إلى جذع الدماغ حيث تتشابك مع العصبونات من الدرجة الثانية التي تتقاطع محاورها مع الجانب الآخر وتصدر لتتشابك مع العصبونات من الدرجة الثالثة في المهاد. ثم تصل محاور العصبونات



الشكل 6.3 يبدأ الألم الناشئ من المنطقة الفموية الوجهية من قبل أجسام الخلايا من الدرجة الأولى التي تقع في زوج من العقد الكبيرة ثلاثية التوائم. يوضح الشكل العقدة اليمنى وفروعها في العين والفك العلوي والفك السفلي، والتي ينقل كل فرع منها معلومات حسية من أهداف فريدة في مناطقها. لاحظ أن الفروع تعصب بنيت الوجه، بما فيها بنية فروة الرأس أمام الأذن.

من الدرجة الثالثة إلى القزم الحسي في المنطقة التي تتوافق مع المنطقة المعنية من الوجه. يتطابق المسار القحفي المستقبل للألم مع المسار الشوكي باستثناء أن المحاور من الدرجة الثانية تتصل مع مجموعة فرعية مختلفة من العصبونات المهادية من الدرجة الثالثة مقارنة بتلك التي تتلقى مدخلات من الأعصاب الشوكية (الشكل 3.3).

لذلك لدينا مساران مختلفان ولكن متوازيان للألم: الأول من المنطقة الفموية الوجهية والآخر من بقية الجسم. الأهم من ذلك هو أن الألم الناجم عن ألم الأعصاب الثلاثي التوائم (أو -tic doulo-ureux)، وصداع الشقيقة، والتهاب الجيوب الأنفية، والتهاب الأذن الوسطى، وألم الأسنان، وما إلى ذلك، ينتقل عن طريق العصبونات من الدرجة الأولى، والثانية، والثالثة التي لها نفس خصائص العصبونات التي ناقشناها في المسار الشوكي المستقبل للألم.

لاحظ أن المنطقة التي تعصبها كل عقدة ثلاثية التوائم تتوقف عند مستوى الأذن تقريبًا (الشكل 5.3). منطقة الرأس وفروة الرأس خلفه تعصبها الأعصاب الشوكية. هذا التمييز مهم لأنه يعني أن الألم الناجم عن البنيات المرتبطة بالمنطقة الفموية الوجهية ناتج من مشكلة في العصب القحفي، في حين أن الألم الذي ينشأ من الجزء الخلفي من الرأس يرجع إلى مدخلات من العصب الشوكي.

في الختام، لقد تعلمنا فورًا كيف يمكن للأطباء تتبع المسار الدقيق للعصب الذي ينقل معلومات الألم حول الآفة من أي نقطة على الجسم. مدهش حقًا!

(4)

البيولوجيا العصبية الجزيئية للألم

دعونا نضع ما تعلمناه حالاً في نصابه الصحيح. كان علماء التشريح العصبي في أواخر القرن التاسع عشر يدركون أن الأعصاب المحيطية مسؤولة عن الأحاسيس والحركة، ولكن على الرغم من التحديد الدقيق لتوزيع كل الأعصاب، لم يكن لديهم فهم كبير لكيفية عمل الأعصاب في الواقع. حدث تقدّم كبير مع ظهور المجهر واكتشاف العصبونات. أدى التقدّم من التشريح المجهرى إلى البيولوجيا العصبية الخلوية المجهرية في النهاية إلى تحديد أن المعلومات المستقبلية للألم كانت تنقل عبر التنشيط المتسلسل للخلايا العصبية المستقبلية للألم من الدرجة الأولى والثانية والثالثة التي تشكّل النظام الحسي الجسدي المستقبل للألم. ومع ذلك، فإن معرفة مسار التوصيل لم يفسّر كيف يتوسط هذا النظام في الواقع إشارات الألم. ولم يتحقق هذا الفهم إلا في الجزء الأخير من القرن العشرين مع تطور البيولوجيا الجزيئية. واليوم وللمرة الأولى، يمكن لعلماء الأعصاب أن ينسبوا وظائف عصبية محددة إلى آليات على المستوى الجزيئي. لذلك، لفهم

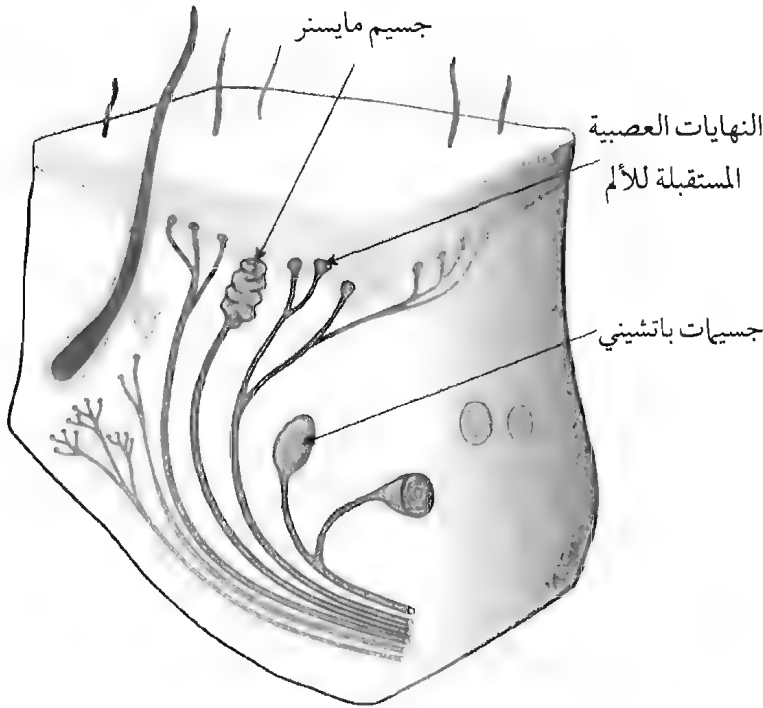
الألم حقًا، يجب أن ندرس هذه الآليات بالتفصيل؛ سنكرس العديد من الفصول التالية لما نسميه الأساس الجزيئي للألم. وفي حين نمضي قدمًا، سنشرح أيضًا كيف زودت اكتشافات علم الأعصاب الجزيئي صناعة الأدوية بأهداف لتطوير أدوية تخفيف الألم.

عمومًا، تستجيب الخلايا العصبية من الدرجة الأولى لثلاثة أحداث مختلفة تؤدي إلى إدراك الألم. ينتج الألم الضار من حدث يخترق أو يتلف الجلد والأنسجة الأخرى. وهذا يشمل الجرح أو الحرق. ينتج الألم العصبي من إصابة تجرح أو تسحق أو تتلف عصبًا رئيسيًا. عادة ما يحدث هذا بسبب إصابة خطيرة جدًا وتكون عملية الإصلاح طويلة ومعقدة. النوع الأخير من الآفات التي تسبب الألم هو الالتهاب، ويمكن أن يكون الألم الالتهابي موجودًا في غياب أي تلف أو اعتلال عصبي واضح. على الرغم من أن كل نوع من أنواع الآفات ينشط الخلايا العصبية من النمط C من الدرجة الأولى، فإن كل نوع يحتوي على عناصر فريدة على المستوى الجزيئي. سنناقش كلاً من هذه الآفات في دورها، بدءًا من التركيز على الأحداث التي تكمن وراء الألم المزعج.

المستقبلات والقنوات: الإحساس الحاد بالألم في موقع الآفة

إذا استبعدنا الحواس الخاصة، مثل البصر والسمع، فإننا نتعرف على التعبير الخارجي عبر نهايات المحاور المحيطية للخلايا العصبية الحسية الموجودة في الباحة الجلدية والبنى المعنية. توجد النهايات (أو

الأطراف) التي تنقل اللمس والاهتزاز وغيرها من الحواس داخل
البنيات المتخصصة التي تحوّل المنبه إلى كمونات العمل (الشكل
1.4). تختلف النهايات المحيطية للخلايا العصبية المستقبلية للألم
من النمط - C من الدرجة الأولى من حيث أنها «عارية»، ما يعني
أنها تتعرض مباشرة للحيز البيني للأنسجة المحيطة⁽¹⁾. وفي كل نهاية
طرفية توجد منطقة متسعة من التواء المحيطي الذي يحده غشاء
يشكل حاجزاً يفصل البيئة المائية الخارجية عن تلك الموجودة داخل
النهاية الطرفية.

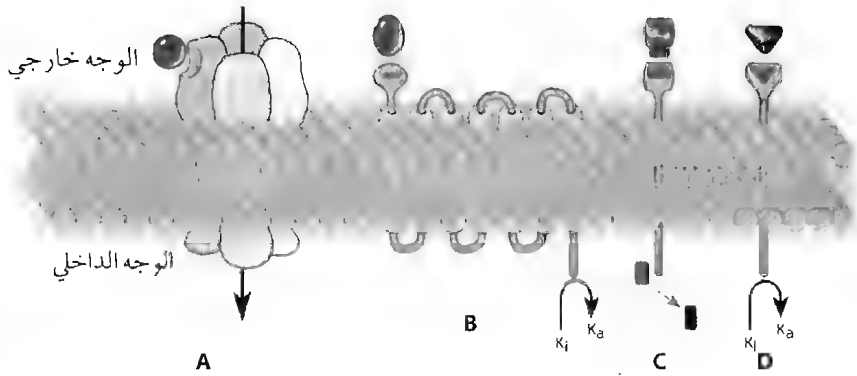


الشكل 1.4 منظر ثلاثي الأبعاد للجلد يوضح نهايات التواءات المحيطية
للخلايا العصبية الحسية. تُغلف النهايات العصبية الخاصة باللمس جسيمات
مايسنر، في حين تُغلف جسيمات باتشيني النهايات التي تكتشف الاهتزازات.

على النقيض من ذلك، تكون نهايات الأعصاب المستقبلية للألم «عارية»
وتتعرض مباشرة للحيز البيئي في الأنسجة المحيطة.

كيف يمكن لحدث خارجي، مثل الإصابة، تنشيط العصبونات المستقبلية للألم؟ تُعرف العملية التي تُنقل من خلالها المعلومات عن حدث خارجي إلى داخل الخلية باسم نقل الإشارة، وفهم كيفية حدوث ذلك شرطاً أساسياً لفهم الألم.

نحن نعلم أن الأغشية البيولوجية تتكون من طبقتين من الشحوم. تُعرف الشحوم عادة باسم الدهون (أو الدسم) ونستخدمها كل يوم في الصابون والمنظفات لتسهيل إزالة الزيوت والأوساخ. لكن الشحوم التي تشكل الأغشية هي من نوع خاص لأن لها نهاية قطبية محبة للماء (هيدروفيليك) وذيل غير قطبي (هيدروفوبيك) كاره للماء. وتكون الطبقة الثنائية مرتبة بحيث تواجه الأطراف القطبية الأوساط المائية خارج وداخل الخلية وتوضع الذيل الكارهة للماء جنباً إلى جنب على الوجه الداخلي للغشاء (الشكل 2.4). الطريقة الوحيدة التي يمكن أن تؤثر بها الأحداث خارج الغشاء على ما يحدث داخل النهاية العصبية هي عبر البروتينات التي تمتد عبر الغشاء. تحتوي هذه البروتينات العابرة للغشاء على طرف معرض للبيئة الخارجية، ومقطع قصير كاره للماء يتفاعل مع المنطقة غير القطبية للشحوم، وطرف داخلي داخل النهاية العصبية. بعضها بسيط ويعبر الغشاء مرة واحدة فقط، في حين أن البعض الآخر معقد جداً ويمكن أن يمتد عبر الغشاء داخلياً وخارجاً سبع مرات.



الشكل 2.4 تعبر البروتينات المستقبلية العابرة للغشاء غشاء الطبقة ثنائية الشحوم للسماح بالتواصل بين الفراغ خارج الخلية وداخل العصبون. يحدث نقل الإشارة عندما يؤدي ارتباط جزيء شارد (الربطة) (الدائرة، إلخ) بموقع على السطح الخارجي للمستقبل إلى إثارة استجابة داخل الخلية. (أ) القناة الشاردية المرتبطة بالمستقبل التي تفتح فيها الربطة القناة المركزية (السهم) للسماح للشوارد بالتدفق عبر الغشاء. (ب) مستقبل معقد يمتد عبر الغشاء عدة مرات. (ج، د) أنواع مستقبلات بسيطة. يمكن أن يؤدي ارتباط الربطة إلى تنشيط إنزيم كيناز (K_a إلى K_i) أو إطلاق إنزيم (المستطيل). يمكن أن تنتقل الكيناز المنشطة والإنزيمات المنطلقة بعد ذلك للتوسط في الأحداث في مكان آخر في الخلية.

يلتفّ المقطع الخارجي على نفسه متحولاً إلى بنية ثلاثية الأبعاد تحتوي على جيب يتعرّف على جزيء صغير يعرف باسم الربطة ligand. التشبيه المناسب هو أن الربطة تمثل المفتاح والجيب هو ثقب المفتاح. يبدأ نقل الإشارة عندما تلتصق الربطة بالجيب. هذا يسبب تغييراً جزئياً فورياً في البروتين ويكون له عواقب مهمة. إنّ تنظيم الشحوم الغشائية مع مجموعات القطبية المعرضة للبيئات المائية الخارجية والداخلية والمنطقة الكارهة للماء بينهما يمنح الأغشية

خاصية السائل . وبالتالي، فإن البروتينات العابرة للغشاء تطفو بشكل أساسي في وسط شحمي، وما لم يتم تثبيت الجزء الداخلي منها على مكونات داخل الخلية، فإنه يمكنها أن تنتقل في مستوى الغشاء وترتبط بالبروتينات الأخرى لتشكيل معقدات.

توجد فئتان من البروتينات العابرة للغشاء في غشاء النهاية العصبية المستقبلية للألم. الأولى، القنوات الشاردية، وهي معقدات من عدة وحدات فرعية مدمجة في الغشاء ولها قناة مركزية أو مسام. تمتد المسام عبر الغشاء وبالتالي يربط الوسط المائي في الخارج مع الوسط المائي الموجود في الداخل. تنظم كل قناة شاردية بشكل انتقائي مرور شوارد الكالسيوم (Ca^{++})، أو الصوديوم (Na^{+})، أو البوتاسيوم (K^{+}) عبر المسام⁽²⁾. وعادةً ما تكون المسام مغلقة، ولكنها تفتح في بعض القنوات استجابةً لارتباط الريبطة (انظر الشكل 2.4 أ). ينتج عن الارتباط تدفق سريع للشوارد عبر القناة (التدفق) الذي يستمر حتى تحرر الريبطة وإغلاق القناة. تعتبر الربيطات والقنوات المشاركة في تنظيم دخول شوارد الكالسيوم Ca^{++} مهمة على وجه الخصوص لأنها تسبب انطلاق العديد من الأحداث الأساسية للألم. إن قنوات الصوديوم والبوتاسيوم مختلفة لأنها تفتح أو تغلق استجابةً للتغيرات في الكمون الكهربائي: هذه القنوات التي تعمل بحسب الكمون أكثر تعقيداً بكثير وسنناقشها لاحقاً في هذا الفصل.

الفئة الأخرى من البروتينات العابرة للغشاء في النهاية العصبية هي المستقبلات المسؤولة عن نقل الإشارة. يبدأ نقل الإشارة عندما

ترتبط الرابطة بموقعها المحدد على التسلسل الخارجي للمستقبل. يؤدي ذلك إلى تغيير جزئي توافقي في المقطع الداخلي للمستقبل مما يؤدي إلى العديد من الأحداث داخل النهاية العصبية (الشكل 2.4 ج، د). الأكثر شيوعاً هو تنشيط الإنزيم المعروف باسم الكيناز. يوجد أكثر من خمس مئة كيناز معروف، وينقل كل منها مجموعة الفوسفات الطرفية في الأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP) إلى موقع على البروتين المستهدف من الكيناز. هذا التفاعل الذي يبدو بسيطاً، والمعروف باسم الفسفرة، مهم جداً لأن إضافة الفوسفات يغير وظيفة الهدف⁽³⁾ وبالتالي، يسمح بنقل الإشارة، عبر رابطة ومستقبل، لكل خلية بإطلاق استجابة داخلية مناسبة لتغير خارجي محدد في بيئتها.

تحتوي نهايات العصبونات المستقبلية للألم على العديد من المستقبلات، والتي يستجيب كل منها لوجود رابطة خارج خلوية محددة. يرتبط كل مستقبل أيضاً مع كيناز داخل خلوي محدد والذي ينشط عندما ترتبط الرابطة بالمستقبل. يمكن أن يؤدي فسفرة القناة بواسطة كيناز، على سبيل المثال، إما إلى زيادة أو تقليل عدد الشوارد التي يمكن أن تدخل أو تخرج، بناءً على الظروف. بروتين كيناز A، وكيناز البروتين C، وكيناز البروتين G هي أمثلة من بين العديد من الكينازات ولها دور مهم في توليد إشارات للألم. ولكن معظمها ليست أهدافاً مناسبة لتطبيق المسكنات، لأنها موجودة في العديد من أنواع الخلايا في جميع أنحاء الجسم وبالتالي سيكون

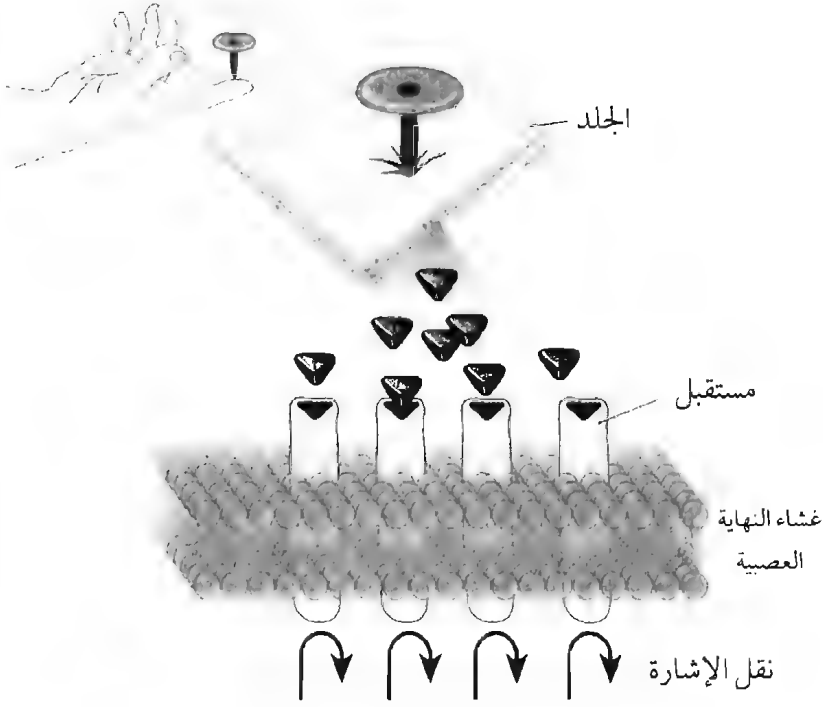
لإعاقة وظيفتها العديد من الآثار الجانبية الخطيرة. سنناقش فقط الكينازات المرتبطة على وجه التحديد بالألم والتي يكون انتشارها بين أنواع الخلايا الأخرى محدودًا.

تعديل نموذج وخز الدبوس

لفهم كيفية تفاعل المستقبلات والقنوات في غشاء النهايات العصبية لبدء إشارات الألم، دعونا نعيد النظر في نموذج وخز الدبوس البسيط الذي ناقشناه في الفصل الثالث (الشكل 3.4). ضع في اعتبارك أن الدبوس وخز الإصبع اليمنى وأنه ثقب الجلد وتسبب في بعض الضرر للأنسجة المعنية. نحن نعلم حاليًا أن هذه الإصابة الطفيفة ستؤدي إلى سحب دفاعي فوري للإصبع لتجنب أضرار إضافية، يليه ألم حاد (قاطع) وأدركنا أنه قادم من موقع الوخز. يتناقص الألم بسرعة ثم يُنسى. ما حدث أن طرف الإبرة مزق بعض الخلايا تحت السطح ما أدى إلى إطلاق محتوياتها في الفراغ خارج الخلية. ومن بين هذه المواد الأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP). يتكون الأدينوزين ثلاثي الفوسفات من الإضافة المحرصة طاقياً لمجموعة فوسفات إلى الأدينوزين ثنائي الفوسفات. ويحدث هذا في الميتوكوندريا mitochondria التي تحصل على الطاقة من الغلوكوز، أو في الصانعات الخضراء chloroplasts، التي تحصل على الطاقة من الشمس. يمكن بعد ذلك استخدام الطاقة «المخزنة» في الأدينوزين ثلاثي الفوسفات لتحريض التفاعلات في مكان آخر في الخلية. كما ذكرنا سابقاً، فإن إنزيمات الكيناز هي المحفزات لهذه التفاعلات.

بما أن آلاف التفاعلات تحدث في الخلايا كلّ ثانية، فإن الأدينوزين ثلاثي الفوسفات يعد من المكونات الأكثر وفرة، لذلك فإن وجوده في الحيز بين الخلايا هو دلالة طبيعية على إصابة الخلية. وبالتالي، فإن ربط الأدينوزين ثلاثي الفوسفات بمستقبله على غشاء النهاية العصبية هو المصدر الأقرب للإشارات التي سنشعر في النهاية بأنها مؤلمة.

لكي نكون أكثر دقة، يثير ربط الأدينوزين ثلاثي الفوسفات بمستقبله أحداث نقل الإشارة داخل النهاية العصبية التي تثير في النهاية كمونات العمل (النبضات الكهربائية) التي تعدّ الوسيلة الأساسية للاتصال بين الخلايا العصبية وأهدافها. وكما وضحنا في الفصل الثالث، ستتشر كمونات العمل بسرعة على امتداد مكونات الجهاز الحسي الجسدي. بما إن محاور العصبونات من الدرجة الثانية تعبر إلى الجانب الآخر من الحبل الشوكي، فإنها ستتشط العصبونات من الدرجة الثالثة في المهاد الأيسر، والتي ستتواصل بعد ذلك مع القشرة الدماغية اليسرى. وبالتالي، سيتم إدراك الألم من وخزة الدبوس للإصبع اليمنى في المهاد الأيسر وسيتم عزوه إلى السبابة اليمنى عبر الدارات في القزم الحسي الأيسر.



الشكل 3.4 نموذج وخز الدبوس البسيط. يخترق الدبوس الجلد ويمزق الخلايا الكامنة، ما يؤدي إلى إطلاق الأدينوزين ثلاثي الفوسفات (المثلثات) التي ترتبط بمستقبلها على غشاء النهاية العصبية. يغير هذا الارتباط تكوين المقطع الداخلي للمستقبل وبالتالي تنشيط الكيناز والإنزيمات الأخرى داخل النهاية العصبية (الأسهم المنحنية). ستغير أحداث نقل الإشارة المذكورة خصائص النهاية العصبية وتؤدي إلى فتح قنوات الشوارد وتوليد كمونات العمل.

كمونات العمل وشدة الألم

عند النظر أكثر في نموذج وخز الدبوس، يصبح من الواضح أن جزءاً مهماً جداً من المعلومات مفقود. كيف ترى الدارات الكهربائية في الدماغ أن الألم الناتج من وخز الدبوس خفيف نسبياً مقارنة بالألم الناتج من إصابة أكثر خطورة الذي سيكون أكثر شدة؟ الإجابة هي

أن شدة الألم تتعلق بعدد كمونات العمل التي تثار في موقع الإصابة. وبالنظر إلى أهميتها، نحتاج إلى النظر في استثارة كمونات العمل بمزيد من التفصيل.

يمكننا وصف الأحداث المسؤولة بسبب جهود آلان لويد هودجكن وأندرو فيلدينغ هكسلي، اللذين قدّما، في عام 1952، نموذجاً يشرح الآليات الشاردية الكامنة وراء بدء وانتشار كمونات العمل. استخدمت دراساتها الرائدة المحور العصبي العملاق لدى حيوان الحبار؛ فقد جاءت العديد من التطورات الأخرى في علم الأعصاب عبر دراسة ما يسمى أجهزة اللافقاريات البسيطة. وحصولاً على جائزة نوبل عام 1963 في علم وظائف الأعضاء أو الطب تقديرًا لهذا العمل. تنشأ كمونات العمل عن طريق حركة الشوارد عبر القنوات في غشاء النهاية العصبية (الشكل 4.4). يوجد اختلاف كبير في تركيز شوارد البوتاسيوم والصوديوم بين داخل وخارج النهاية العصبية. تركيز شوارد البوتاسيوم في الداخل أعلى بعشرين مرة من تركيزها في الفراغ الخارجي في حين أن تركيز شوارد الصوديوم أعلى بخمس عشرة مرة تقريباً في الخارج من تركيزها في الداخل. هذا يخلق فرق الكمون الكهربائي 70- مللي فولت في الداخل مقابل الخارج والذي يعرف باسم حالة الراحة أو التوازن. هناك أيضاً فرق في التركيز، والنتيجة الصافية هي أن شوارد الصوديوم مستعدة للدخول عبر قنواتها إلى النهاية العصبية بينما شوارد البوتاسيوم مستعدة للخروج عبر قنواتها.

وهي في وضع استعداد فقط لأنه في ظل ظروف الراحة، تكون البوابة إلى كل قناة مغلقة بشكل أساسي ولا نشعر بأي ألم.



الشكل 4.4 اليسار: كمون العمل. كمون الغشاء في حالة الراحة داخل النهاية العصبية هو -70 ملي فولت. بعد التعرض لإصابة، يؤدي حدث نقل الإشارة إلى تدفق شوارد الكالسيوم الذي يؤدي بدوره إلى فتح بعض قنوات شوارد الصوديوم. عندما يصل التغير في الكمون إلى عتبة معينة، تُفتح العديد من قنوات الصوديوم، مما يؤدي إلى زوال الاستقطاب من النهاية العصبية وينتج منه مرحلة الارتفاع في كمون العمل. عند ذروة السعة البالغة +30 ملي فولت، تغلق قنوات الصوديوم فجأة وتفتح قنوات البوتاسيوم. يؤدي تدفق شوارد البوتاسيوم إلى طور الهبوط من كمون العمل الذي يؤدي إلى الاستقطاب المفرط ثم استعادة جهد الراحة الطبيعي. اليمين: تثير الإصابة الطفيفة كمون عمل واحدًا بينما تؤدي الإصابة الخطيرة إلى العديد من كمونات العمل.

عندما يرتبط الأدينوزين ثلاثي الفوسفات أو أي عامل ضار آخر ناتج من الإصابة بمستقبله، تفتح قنوات الكالسيوم وتسمح لشوارد الكالسيوم من الوسط الخارجي بدخول النهاية العصبية. يفتح دخول شوارد الكالسيوم البوابة لبعض قنوات الصوديوم

ويبدأ تدفق شوارد الصوديوم مما يجعل الوسط داخل النهاية العصبية ذا شحنة إيجابية أكبر. إذا تجاوز تدفق شوارد الصوديوم مستوى عتبة معين، بحيث تنتقل الكمونات من

70- إلى 55- مللي فولت، عندئذ تفتح المزيد من بوابات شوارد الصوديوم التي تغمر النهاية العصبية مما يؤدي إلى زوال الاستقطاب بسرعة. يمكن لعلماء الفيزيولوجيا الكهربائية تسجيل هذه التغيرات في الكمون عن طريق زرع أقطاب كهربائية صغيرة في الأنسجة ومراقبة التغير باستخدام راسم الذبذبات. يظهر تدفق شوارد الصوديوم كارتفاع سريع في كمون الغشاء (انظر الشكل 4.4). بمجرد أن يتجاوز التدفق العتبة، لا يمكن إيقاف العملية وستكون النتيجة كمونات عمل كاملة. ويشار إلى ذلك باسم قانون الكلّ أو لا شيء. يتسبب تدفق شوارد الصوديوم في النهاية في وصول الكمون الداخلي إلى +30 مللي فولت تقريباً، وهو أقصى ارتفاع لكمون العمل ويعرف باسم السعة amplitude. عند حدوث ذلك، تبدأ بوابات شوارد الصوديوم في الإغلاق وتفتح بوابات شوارد البوتاسيوم، ما يدفع البوتاسيوم إلى الخارج ويجعل الكمونات الداخلية سلبية مرة أخرى. وهذا يخلق مرحلة الهبوط لكمونات العمل. يصل الهبوط في الواقع إلى حالة يصل فيها الكمون الداخلي إلى 80- مللي فولت، وهي حالة فرط استقطاب. ومدة فرط الاستقطاب مهمة إذ لا يمكن إثارة كمونات عمل أخرى خلال هذه المرحلة. ثم تغلق بوابات البوتاسيوم وبمساعدة

مضخة الصوديوم / البوتاسيوم Na^+ / K^+ ، ونعود إلى التوازن. كلّ هذا يحدث في غضون بضعة آلاف من أجزاء الثانية⁽⁴⁾

لا تقتصر قنوات شوارد الصوديوم والبوتاسيوم على النهاية العصبية بل تنتشر أيضاً على امتداد التتوءات المحيطة والمركزية للعصبونات المستقبلية للألم من الدرجة الأولى.

نظراً إلى أن هذه القنوات تستجيب للتغيرات في كمونات الراحة، (أي، تكون مرتبطة ببوابات التيار الكهربائي)، فإن توليد كمون عمل عند النهاية العصبية سيفتح قنوات الصوديوم في التتوء العصبي المجاور. سيؤدي ذلك إلى توليد كمونات عمل في تلك المنطقة، التي تقوم بدورها عندئذٍ بتنشيط المنطقة المجاورة، وهلم جراً⁽⁵⁾. مقابل كلّ كمون عمل ينشأ في النهاية العصبية المحيطة، يتولد كمون عمل مناظر، عند السعة نفسها، في التتوءات وينتشر على طول الطريق إلى الحبل الشوكي. يستغرق الانتقال بمعدل سريع بضع مئات من أجزاء الثانية فقط لتصل الإشارة من النهاية العصبية في الجلد إلى الجهاز العصبي المركزي. هذه السرعة ضرورية للإبلاغ عن حدوث إصابة⁽⁶⁾. وكما هو الحال مع التيار الكهربائي المتدفق عبر السلك، توفر كمونات العمل طريقة لتوصيل المعلومات بسرعة من المحيط إلى الحبل الشوكي والدماغ.

أهم ما يجب أن نتذكره أن المعلومات حول الإصابة لا يعبر عنها من خلال السعة (والتي لا تنخفض لأنها تنتقل على طول تتوءات العصبونات المستقبلية للألم من الدرجة الأولى)، بل من

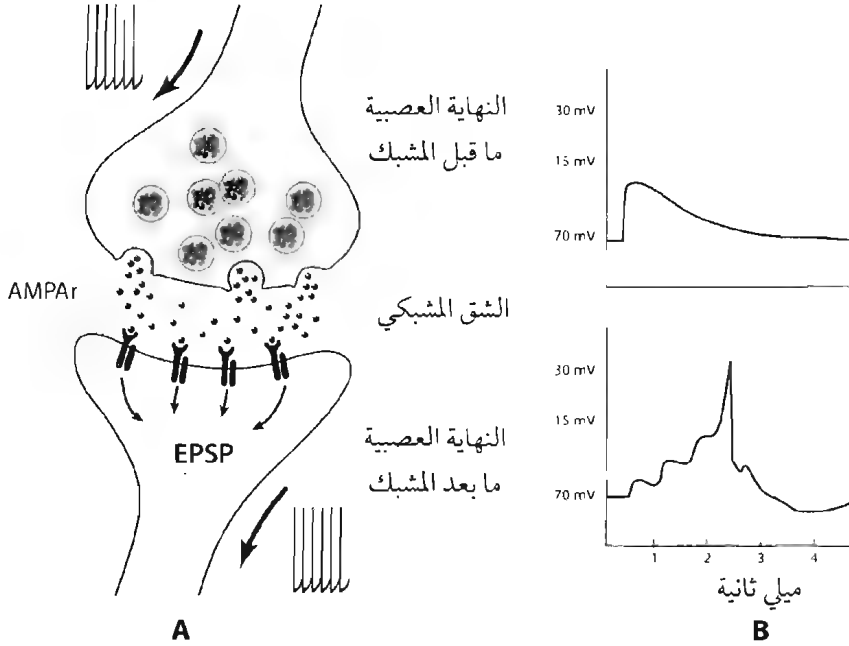
خلال عدد كمونات العمل. بطبيعة الحال، تعتمد الشدة أيضًا على عدد العصبونات من الدرجة الأولى التي يتم تنشيطها.

المشابك العصبية والاستجابة للإصابات

نعلم مما سبق أن التتوءات المركزية للعصبونات من الدرجة الأولى تتشعب داخل القرن الظهري للنخاع الشوكي. ثم يتصل فرع واحد مع العصبونات التي تتوسط السحب الانعكاسي السريع للإصبع. وينشط الفرع الآخر العصبونات المستقبلية للألم من الدرجة الثانية التي يصعد محورها إلى المهاد ما يؤدي إلى حسّ ألم موضعي لمدة قصيرة. بالطبع، نحن نفهم الآن أن كمونات العمل التي تنتقل على طول التتوءات المركزية مسؤولة عن كلا الاستجابتين. ولكن كمونات العمل هي مجرد إشارات كهربائية، ولفهم كيفية تأثيرها على الهدف، يجب أن ننظر إلى هيكل ووظيفة المشابك العصبية الموجودة في النقطة التي تتصل فيها التتوءات المركزية مع أهدافها. ينتهي كلّ نتوء مركزي لنهاية عصبية ما قبل المشبكية التي تقع بالقرب من النهاية العصبية ما بعد المشبكية بتغصنات الهدف (الشكل 5.4). تُعرف المسافة بين النهايتين باسم الشق المشبكي.

ومجموع النهايات العصبية ما قبل المشبكية وما بعد المشبكية والشق تشكل معًا ما يدعى المشبك الكيميائي⁽⁷⁾. قدمت الدراسات التي بدأت في النصف الأخير من القرن العشرين وصفًا مفصلاً

جدًا لشكل المشبك العصبي والأحداث الجزيئية التي تتوسط وظيفة المشبك العصبي.



الشكل 5.4 المشبك العصبي: البنية والوظيفة. (أ) رسم تخطيطي يوضح النهاية العصبية ما قبل المشبكية مع الحويصلات التي تحتوي على الناقل عصبي والشق المشبكي والنهاية العصبية ما بعد المشبكية مع المستقبلات في غشائها. (ب) أعلى: كمون الاستثارة ما بعد المشبك (EPSP) في النهاية العصبية ما بعد المشبكية: تم تجميع ثلاثة كمونات استثارة ما بعد المشبك EPSPs لتوليد كمونات عمل.

النهاية العصبية قبل المشبكية أكبر حجمًا بكثير من المحور وتحتوي على مجموعة من الحويصلات الغشائية الصغيرة المملوءة بناقل عصبي. يوجد العديد من النواقل العصبية المختلفة التي تحدد

الوظيفة النوعية المحددة للاتصال المشبكي. عمومًا، يؤدي وصول كمونات العمل إلى تحرير شوارد الكالسيوم في النهاية العصبية مما يتسبب في انصهار الحويصلات مع الغشاء الخارجي. هذه العملية، المعروفة باسم الطرد الخلوي، تطلق محتويات الحويصلات في الشق المشبكي (الشكل 5.4). ينتشر الناقل العصبي عبر الشق ويرتبط بمستقبله على سطح النهاية العصبية ما بعد المشبكية. وما يحدث بعد ذلك يعتمد على الهدف.

لنعود الآن بالتفصيل للنظر فيما يحدث عندما تصل كمونات العمل من موقع وخز الدبوس إلى فرعي التتوءات المركزية للعصبونات من الدرجة الأولى. إنّ الناقل العصبي الذي حرّر عند المشبك العصبي على العصبون البيني سوف يستثير كمونات العمل التي تنتشر إلى المشبك العصبي فالعصبون الحركي. وهذا بدوره سيولد كمونات عمل تنتشر على طول محور العصبون الحركي داخل فرع العصب المتوسط وتصل إلى المشابك العصبية في العضلات القابضة لإصبع السبابة. عندئذٍ تتسبب كمونات العمل في إطلاق الأسيتيل كولين (الناقل العصبي للعضلات المخططة)، ما يؤدي إلى تقلص العضلات. وهذا هو المسار الذي يقود من خلاله وخز الدبوس إلى السحب الوقائي للإصبع.

كما يشكل التتوء المركزي مشبكًا عصبيًا على خلية عصبية مستقبلية للألم من الدرجة الثانية، وقد يتساءل المرء عن ضرورة وجود هذا المشبك العصبي. في الواقع إن فروع التتوء المركزي للخلايا العصبية

من الدرجة الأولى يمكن أن تسير مباشرة إلى الدماغ. والجواب هو أن نقل المعلومات عبر المشبك الكيميائي يمكن تنظيمه وهذا ينطبق بشكل خاص هنا. والمشبك العصبي بين الخلايا العصبية من الدرجة الأولى والثانية هو موقع أساسي للسيطرة على الألم لأنه بوابة إلى المهاد. لفهم كيفية حدوث ذلك، دعونا ننظر إلى وظيفة هذا المشبك بعد وخز الدبوس.

تحتوي الحويصلات الموجودة في النهايات العصبية قبل المشبكية للعصبونات من الدرجة الأولى على الغلوتامات، وهو الناقل العصبي الأساسي للإحساس بالألم. عندما تصل كمونات العمل من موقع وخز الدبوس، فإنها تحشد الحويصلات التي تندمج عندئذٍ مع الغشاء الخارجي وتطلق الغلوتامات في الشق المشبكي. تنتشر الغلوتامات إلى غشاء النهاية العصبية ما بعد المشبكية للعصبونات من الدرجة الثانية، حيث يتم التعرف عليها بواسطة مستقبلات AMPA (الشكل 5.4). تختلف هذه المستقبلات عن المستقبلات التقليدية التي ناقشناها لأنها تنشط بواسطة الريبطة والغلوتامات ولا تنشط بفرق الكمون، ولديها قناة شاردية مدمجة في بنيتها. وتدعى المستقبلات الأيونوتروبية. مستقبلات AMPA هي الوسيط الرئيسي في الإحساس بالألم. يؤدي ارتباط الغلوتامات في المستقبل إلى فتح القناة مباشرةً وينتج منه تدفق شوارد الصوديوم. على عكس القنوات الخاضعة لفرق الكمون التي يمكن أن تظل مفتوحة لفترات طويلة نسبيًا، تفتح القناة في مستقبل AMPA وتغلق بسرعة كبيرة اعتمادًا

على تركيز الغلوتامات. يؤدي تدفق شوارد الصوديوم إلى النهاية العصبية إلى زيادة كمون الغشاء (أي يزيد من الشحنة الإيجابية) وينتج ما يُعرف باسم كمون ما بعد المشبك الاستثاري (الشكل 5.4). يعتمد حجم كمون ما بعد المشبك الاستثاري EPSP عبر أي قناة لمستقبل AMPA على تركيز الغلوتامات، لكن كمونات ما بعد المشبك الاستثاري EPSPs داخل النهاية العصبية بأكملها تكون تراكمية وعندما تصل إلى عتبة معينة، ينشأ كمون عمل في الخلايا العصبية من الدرجة الثانية. ثم ينتشر كمون العمل هذا إلى الخلايا العصبية من الدرجة الثالثة في المهاد ما يؤدي إلى إدراك الألم من وخزة الدبوس، ويعزى الألم إلى منطقة السبابة التي تعرضت للوخز عبر الدارات في القزم الحسي. لاحظ أن عدد كمونات العمل الواردة من موقع الإصابة سوف يرتبط بكمية الغلوتامات التي تحررت وعدد كمونات العمل الخارجة إلى الدماغ. وبالتالي، فإن كمونات العمل القليلة من موقع وخز الدبوس تترجم إلى ألم طفيف لمدة قصيرة. أما ما يحدث استجابةً لإصابة خطيرة فهو أمر مذهل لكنه أكثر تعقيداً وسنناقشه بمزيد من التفصيل في الفصل التالي.

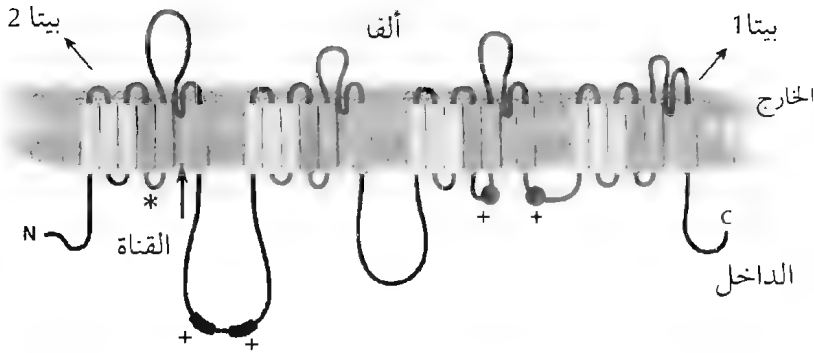
قنوات الصوديوم

على الرغم من أنه يمكن توليد كمونات العمل من خلال ربط الغلوتامات بمستقبل AMPA الأيونوتروبي، فإن أهم قنوات استقبال إحساس الألم هي قنوات الصوديوم الخاضعة لفرق الكمون المسؤولة عن انتشار كمونات العمل على طول المحور. لم

يدرك العلماء أن قنوات الصوديوم ضرورية للألم إلا في السنوات الأخيرة من القرن العشرين، وكانت في الواقع الأهداف المجهولة للمركبات التي اصطنعت قبل عدة عقود والتي أصبحت جزءًا من ثقافة علاج الألم. إذ سمعنا جميعًا عن عقار نوفوكائين Novocaine، الذي صنعه ألفريد إينهورن عام 1905، وثبت أنه مخدر موضعي فعال جدًا. أدى حقن النوفوكائين إلى استمرار فقدان الإحساس حول موقع الحقن لمدة ثلاثين دقيقة تقريبًا دون تأثيرات جانبية سيئة على الوعي أو الإدراك. وسرعان ما تبع ذلك العديد من مشتقات زمرة «الكائين» الأخرى، ولكن الأمل الأولي في استخدام هذه العوامل لمنع الألم أثناء الجراحة لم يتحقق أبدًا لأن التخدير كان قصير الأجل وفضل الجراحون استخدام التخدير العام. ومع ذلك، كانت عقاقير مثل الليدوكائين نعمةً لطب الأسنان لأنها جعلت حفر التجاويف السنوية بلا ألم.

جميع مشتقات النوفوكائين محبة للدسم، وتمارس تأثيرها عن طريق حجب قنوات الصوديوم. كانت العلاقة بين النتائج التجريبية القائلة بأن عقاقير مثل الليدوكائين تعد مخدرًا فعالًا والدليل على أنها تعمل حصريًا على قنوات الصوديوم الخاضعة لفرق الكمون كان دليلًا مثيرًا لأنه أشار إلى أن اصطناع حاصر طويل الأمد لقناة الصوديوم سيكون ترياقًا سحريًا لضحايا الألم المستمر. وكما يحدث مع العديد من عمليات البحث عن «رصاصه سحرية»، فإن التعقيدات جعلت هذا البحث أكثر صعوبة مما كان متوقعًا.

جوهر المشكلة أن هناك العديد من أنواع قنوات الصوديوم المختلفة الخاضعة لفرق الكمون الكهربائي⁽⁸⁾. تتكون قناة الصوديوم النموذجية من الوحدات الفرعية ألفا وبيتا (الشكل 6.4). الوحدة الفرعية ألفا معقدة بشكل لا يصدق لأن البروتين ينسج طريقه ذهاباً وإياباً عبر الغشاء عدة مرات لخلق نطاقات متعددة. تحتوي كل وحدة ألفا على قناة موصلة للشوارد موجودة بجوار منطقة استشعار فرق كمون كهربائي ومواقع متعددة على الحلقات الداخلية التي يمكن أن تعدل نشاط القناة. في حين تنظم الوحدة الفرعية بيتا الوظيفة العامة للقناة. ولا يقتصر الأمر على أن البنية معقدة، بل إن الجينوم البشري لديه رمز لتسع وحدات فرعية.



الشكل 6.4 الوحدة الفرعية ألفا لقناة الصوديوم الخاضعة لفرق الكمون. يعبر البروتين الغشاء عدة مرات لخلق حلقات في الخارج والداخل. يتفاعل مع الوحدات الفرعية بيتا ويحتوي على القناة التي تدخل من خلالها شوارد الصوديوم إلى الخلية المجاورة لمنطقة استشعار فرق الكمون الكهربائي(*) والعديد من المواقع على الحلقات الداخلية (+) التي يمكن أن تعدل نشاط القناة. لاحظ أن كلا طرفي البروتين يقعان على الوجه الداخلي من الغشاء، وهذا يختلف عن البروتينات المستقبلية للألم العابرة للغشاء (انظر الملاحظة 7 لمزيد من التفاصيل).

ما يعنيه هذا هو أن هناك تسعة أنواع فرعية مختلفة على الأقل من قنوات الصوديوم الخاضعة لفرق الكمون ولكل منها خصائص واستجابات فريدة. حدّد علماء الأعصاب منها NaV1.1- NaV1.9. تذكر أن العوامل المختلفة التي تحرّر أو تنتج استجابة للإصابة ستنشّط مسارات الكيناز المختلفة التي تقوم بشكل انتقائي بفسفرة المواقع الفريدة على القناة. من الناحية النظرية، يمكن استهداف هذه المواقع لحصر قناة معينة وأي ألم تشير إليه.

NaV1.7 و NaV 1.8 هما محور تركيز هذه الجهود لأن كليهما موجودان في الخلايا العصبية المستقبلية للألم من النمط-C ويحدد موقع قناة الصوديوم NaV1.7 في نهاياتها العصبية. تعتبر القناة NaV1.8 قناة فريدة من نوعها لأنها مقاومة لعقار تيترو دوتوكسين (TTX)⁽⁹⁾ وقد تم ربط فسفرته بواسطة الكيناز استجابةً لعوامل مختلفة بزيادة الشعور بالألم.

إنّ سؤال ما إذا كان ابتكار عقار مثبط للفسفرة، يستهدف كلا النوعين الفرعيين هو نهج جدير بالاهتمام، لا يزال سؤالاً مفتوحاً بسبب وجود أدلة متضاربة بشأن أي نوع فرعي هو الأكثر أهمية للألم. ثمة ميل أقوى لحالة لقناة NaV1.7 بسبب وجود أدلة سريرية جوهرية تشير إلى أنها تشارك في اضطرابات الألم الانتياي البشري. علاوة على ذلك، فإن الطفرات الخلقية التي تؤدي إلى وجود قنوات NaV1.7 غير وظيفية تقضي تماماً على الإحساس بالألم بحيث تفشل المحفزات، مثل الوخز بالأشياء الحادة أو لمس المواد الساخنة الحارقة

في إثارة أي أحاسيس مؤلمة على الإطلاق. في حين تشير دراسات المرضى من البشر إلى أهمية قنوات NaV1.7 في الألم، تشير الأدلة من الدراسات المخبرية إلى أن تنظيم تدفق شوارد الصوديوم من خلال القناة أكثر تعقيداً مما كان يُعتقد من قبل. يوجد العديد من إنزيمات الكيناز والعديد من مواقع الفسفرة على الحلقات الداخلية المعنية بحيث لا ينظم التدفق الصافي لشوارد الصوديوم من خلال فسفرة موقع واحد بل من خلال دمج الفسفرة في مواقع متعددة؛ وبالتالي، من غير المرجح أن يكون حصر قناة واحدة ناجحاً. ما ضرورة هذا التعقيد إذن؟ الجواب هو أن توليد كمونات العمل له العديد من العواقب ويجب التحكم فيه بإحكام. كما أن طلب عدة خطوات لتنشيط القناة يعني أنه لا يوجد حدث واحد كافٍ لذلك.

(5) التكيف

التكيف يعدّل الألم

وصفت الفصول السابقة الآليات الجزيئية البسيطة نسبياً للاستجابة الناجمة عن وخز الدبوس للسبابة. حدثت جميع الاستجابات بعد ثوانٍ من الإصابة، وانخفض الألم بسرعة نسبية لأن الإصابة كانت طفيفة. من الطبيعي أن تكون عواقب الإصابة الأكثر خطورة أشدّ ضرراً لأن الألم أكثر شدةً وأطول مدةً. ومن الطبيعي أن الألم الأكثر شدةً والأطول مدةً يتضمن مجموعة مختلفة من العصبونات المستقبلية للألم، لكنّ هذا غير صحيح. نفس العصبونات المستقبلية للألم من الدرجة الأولى والثانية والثالثة التي تساهم في الألم الحاد مسؤولة أيضاً عن الألم المستمر؛ كما أنّ الدارات في المهاد والقشرة متشابهة أيضاً. كيف يمكن لهذا النظام البسيط نسبياً أن يضمن تناسب شدة الألم ومدته مع خطورة الإصابة؟ تكمن الإجابة في أنّ عملية تعرف باسم التكيف تُعدّل الاستجابة للألم. التكيف شكلٌ من أشكال المرونة العصبية⁽¹⁾، وهي القدرة الفطرية للجهاز العصبي على التكيف مع الأحداث.

يحدث التعديل التكييفي لإدراك الألم عند كل من النهايات العصبية المحيطية وعند المشبك بين العصبونات من الدرجة الأولى والثانية. وينظّم هذا التعديل في كلا الموقعين من خلال عمليات أساسية تقوم بها العصبونات في المسار. ثمة أيضًا مؤثرات خارجية مهمة جدًا سنناقشها في الفصل الثامن. لفهم ما يحدث في النهايات العصبية دعونا نعيد النظر في التشبيه البسيط لقاطع يتحكم في مرور التيار في سلك يمكننا من تشغيل وإطفاء مصباح كهربائي. إذا أردنا الحصول على مزيد من التحكم في الضوء، يمكننا تحويل القاطع إلى مقاومة متغيرة بحيث لا يمكن تشغيل الضوء أو إيقافه وحسب بل وأيضًا تعتيمة أو زيادة سطوعه. من خلال هذا التشبيه، يمكن أن نفهم التحكم بشدة ومدة الألم ببساطة عن طريق تغيير عتبة غشاء النهاية العصبية لزيادة أو تقليل عدد كمونات العمل المستثارة. عمومًا، يغيّر التكييف إدراك الألم من خلال تنظيم وظيفة المستقبلات والقنوات المتأصلة في العصبونات من الدرجة الأولى والثانية.

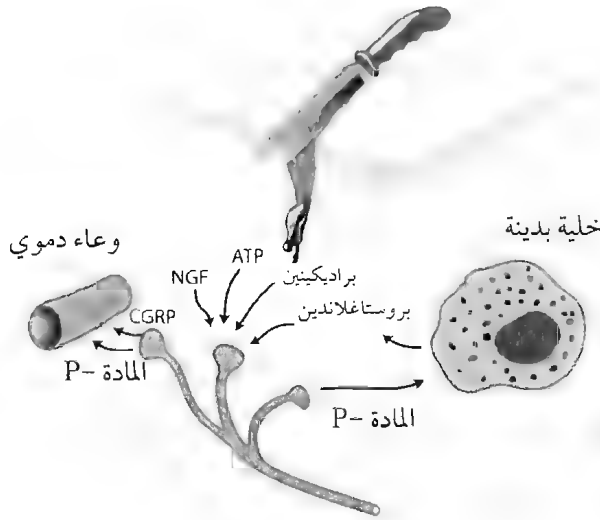
الاستجابات في النهايات العصبية للأذيات الخطيرة

لقد كُرس قدرٌ كبيرٌ من الجهد لفهم الآليات الجزيئية التي تكمن وراء التكييف لأنه من نواحٍ كثيرة يمكن النظر إلى الألم المزمن على أنه حالة تكييف انحرفت عن مسارها. لندرس حالة حدوث جرح خطير في السبابة اليمنى أدى إلى ضرر كبير للأنسجة المعنية. سيكون تركيز الأدينوزين ثلاثي الفوسفات الذي تحرر أعلى بكثير منه بعد وخز الدبوس وذلك بسبب تدمير المزيد من الخلايا. وبالتالي يمكننا

وضع عدد من التوقعات: أولاً، سينتج عدد أكبر من كمونات العمل. ثانياً، ستنقل هذه الكمونات إلى الحبل الشوكي حيث تثير السحب الانعكاسي للأصابع وتثير العديد من كمونات العمل في العصبونات من الدرجة الثانية. ثالثاً، ستصل هذه الإشارات إلى المهاد وتؤدي إلى إدراك ألم أكثر شدة من ذلك الناتج بعد وخز الدبوس. أخيراً، ستعزو الإشارات المرسلة إلى القزم الحسي الإصابة إلى السبابة اليمنى. يجب أن يكون كل هذا مألوفاً لأن هذه المسارات نفسها هي الموصوفة بعد وخز الدبوس. ولكن يوجد فرق واحد واضح: تزداد مدة الألم بشكل واضح لأن الإصبع تعرضت لأذية كبيرة ويجب الوعي بحجم الإصابة لحماية الإصبع حتى يكتمل الشفاء. وبالتالي، يستمر الألم لساعات أو ربما ليوم أو أكثر، وليس لمجرد دقائق أو ساعات كما كان الحال مع وخز الدبوس. إن تكيف العصبونات في مسار الألم مع خطورة الإصابة يعدّ أمراً معقداً ومثيراً للاهتمام.

بالإضافة إلى تحرر المزيد من الأدينوزين ثلاثي الفوسفات في المنطقة المحيطة (الشكل 1.5)، سيؤدي الجرح إلى تحرر مركبات من النهايات العصبية المثارة نفسها. واثنان من بين هذه المركبات، الببتيد المرتبط بجين الكالسيتونين (CGRP) والمادة P، تزيدان من النفاذية الوعائية للأوعية الدموية القريبة ما يؤدي إلى التورم والاحمرار في المنطقة المحيطة بالإصابة. ستقوم الخلايا البدينة التي تُحشد من الدورة الدموية باصطناع طلائع البروستاغلاندين التي سيكون لها أدوار

مهمة في إطلاق إشارات الألم. وتلك هي العواقب المباشرة للجرح. سيكون هناك أيضًا غزو للموقع من قبل خلايا الجهاز المناعي الذي يتمثل دوره في تحييد العوامل الممرضة المحتملة وإزالة الحطام الناتج عن الأنسجة التالفة. سيؤدي عامل نمو الأعصاب (NGF) والمركبات الأخرى التي تحررت من هذه الخلايا إلى حدوث حالة التهابية، بحيث سيكون هناك خليط حقيقي من العوامل الجزيئية في الفراغ حول نهايات الخلايا العصبية من الدرجة الأولى (الشكل 1.5)، (سنناقش أهم الوسائط الالتهابية للألم في الفصل السابع)



الشكل 1.5 يؤدي الجرح العميق تحت الجلد إلى تحرر عوامل من نهايات الخلايا العصبية المستقبلية للألم ومن الخلايا المناعية المجنّدة لحماية الموقع. ستعمل هذه العوامل بفعالية على تغيير الموقع حول الإصابة وتستثير كمونات العمل التي تنتشر إلى الحبل الشوكي والدماغ.

وتنتشر بعض العوامل أيضًا لتنشيط نهايات الخلايا العصبية المستقبلية للألم القريبة التي لم تتأثر بشكل مباشر بالإصابة، ما يؤدي إلى تضخيم الاستجابة لأن المزيد من الخلايا العصبية سترسل إشارات إلى الحبل الشوكي وستوسع أيضًا نطاق المنطقة المؤلمة. سنركز الآن على العاملين اللذين يمثلان هدفين محتملين كبيرين لعمل المسكنات.

البراديكنين

إنّ للبراديكنين أدوارًا متعددة في بدء إشارات الألم. وهو بيتيد تُساعي أو نوناببتيد (أي سلسلة من تسعة أحماض أمينية) يتحرر عن طريق انشطار بروتين بلازما كبير في موقع الإصابة⁽²⁾ يؤدي ارتباط البراديكنين بمستقبله عبر الغشاء على سطح النهاية العصبية، إلى بدء شلال إنزيمي داخل النهاية العصبية. ينتج من الشلال تنشيط إنزيمات الكيناز التي تحفز بعد ذلك نقل الفوسفات الطرفي للأدينوزين ثلاثي الفوسفات إلى المواقع على قنوات شوارد الصوديوم الخاضعة لفرق الكمون. هذا التفاعل البسيط له عواقب عميقة لأنه يخفض عتبة القنوات بحيث تولد كمونات العمل استجابةً لتنبيه لا يكون له تأثير عادةً. بعبارة أخرى، جرى تفعيل حساسية النهاية العصبية⁽³⁾ إن فسفرة قنوات شوارد الصوديوم هي مثال على تفاعل ما بعد الترجمة. والترجمة هي الآلية التي تجمع الأحماض الأمينية لاصطناع بروتين؛ ويحدث هذا داخل جسم الخلية العصبية. وبالتالي، يشير تعديل ما بعد الترجمة إلى تعديل بروتين موجود بالفعل، والذي يمكن أن يحدث في أي مكان في العصبون.

لكن التغييرات ما بعد الترجمة عابرة لأنه يمكن عكسها بسهولة. على سبيل المثال، يمكن لإنزيمات الفوسفاتاز أن تزيل الفوسفات من القنوات والمستقبلات، ما يعيد النظام إلى الحالة غير المصابة.

بالإضافة إلى دوره المباشر في التحسس للألم، فإن ارتباط البراديكينين بمستقبلاته ينشط الإنزيمات المعروفة باسم الفوسفوليپاز. هذه الإنزيمات تشطر الفوسفوليپيدات في الغشاء لإنتاج حمض الأراكيدونيك، والذي يتحرر بعد ذلك في الفراغ حول النهاية العصبية ومن ثم تلتقطه الخلايا البدينة ويتم تعديله بواسطة إنزيم يعرف باسم سايكلو أكسيجيناز (كوكس) لإنتاج البروستاغلاندينات (الشكل 1.5). تتمتع البروستاغلاندينات بسمعة سيئة من حيث زيادة الألم من خلال دورها في زيادة التحسس للألم. يُثبط إنزيم سايكلو أكسيجيناز COX من قبل مشتقات حمض الساليسيليك. أحد هذه المشتقات، حمض أسيتيل ساليسيليك، يُعرف باسم الأسبرين، ولعله المسكن الأكثر فعالية والأكثر استخدامًا في العالم. اكتشفت خصائصه المسكنة قبل ألف سنة عندما استخدم الأطباء القدماء مستخلصات من لحاء الصفصاف لتخفيف الألم. يحتوي لحاء الصفصاف على حمض الساليسيليك وتنتمي شجرة الصفصاف إلى جنس الصفصافيات. يمكننا الآن أن نفهم لماذا نأخذ الأسبرين لتخفيف الألم.

عامل النمو العصبي

العامل الرئيسي الآخر المشارك في التكيف هو عامل النمو العصبي (NGF)، وهو ببتيد صغير آخر مشتق أيضًا من طلائع أكبر ويوجد في العديد من أنواع الخلايا المختلفة. واسمه مشتق إلى حد ما من تسمية خاطئة لأنه عُرف أول مرة لقدرته على تعزيز النمو العصبي أثناء نمو الجنين، ولكن هذا الدور يبطل عند البالغين حيث يساهم في إشارات الألم عوضًا عن ذلك⁽⁴⁾. في الواقع، يؤدي الاستخدام عبر الجلد لعامل النمو العصبي NGF إلى إثارة الألم في غضون ساعة إلى ثلاث ساعات وقد استهدفت صناعة الأدوية عامل النمو العصبي من أجل ابتكار المسكنات.

عند تحريره في منطقة الإصابة، يكون لعامل النمو العصبي العديد من التأثيرات العميقة قصيرة وطويلة الأجل على توليد إشارات الألم. وتتوسط مستقبلات الغشاء (مستقبلات التيروزين كيناز العصبية TrkA) جميع هذه التأثيرات، والتي يتم التعبير عنها بشكل انتقائي على النهايات العصبية الطرفية للخلايا العصبية المستقبلية للألم من الدرجة الأولى وعلى الخلايا البدينة التي تم توظيفها في موقع الإصابة. يؤدي ربط عامل النمو العصبي بمستقبل TrkA على الخلايا البدينة إلى إطلاق الهيستامين والسيروتونين (5HT) الذي يساهم أيضًا في الألم الناتج من الالتهاب.

إن الأحداث التي يتوسطها البراديكينين وعامل النمو العصبي تؤدي مجتمعة إلى ما يعرف باسم التحسس المحيطي، وهو شكل

مهم من أشكال التكيف الذي يفسر جزئياً ظاهرتين مهمتين تتعلقان بالألم. الأولى ظاهرة الألم المخالف allodynia، وتعرف بأنها استجابة مؤلمة لمحفز لا يسبب الألم عادةً. على سبيل المثال، مجرد لمس طفيف للجلد على نحو لا يسبب الألم سيكون مؤلماً جداً إذا طبّق في منطقة وخز الدبوس أو الجرح. والثانية ظاهرة فرط التألم hyperalgesia؛ وتعرف بأنها المعاناة من ألم شديد بسبب محفز من شأنه أن يسبب عادةً ألماً طفيفاً، مثل الضغط على منطقة مصابة. وبالتالي، يعكس كلّ من الألم المخالف وفرط التألم القدرة على ضبط شدة الألم ومداه اعتماداً على شدة الإصابة.

«كم من الوقت يستمر التحسس المحيطي؟» هو سؤال لا يمكن الإجابة عليه بدقة. لكن الجواب الأكثر احتمالاً هو أنه تحسس عابر. أظهرت الدراسات أن تأثيرات البراديكينين تستمر لدقائق فقط، والعديد من التغيرات المهمة التي تثار بسبب الإصابة في النهاية العصبية هي نتيجة للتغيرات ما بعد الترجمة. أحد الأمثلة التي ذكرناها هو الفسفرة ما بعد الترجمة لقناة الصوديوم بواسطة الكيناز. والتغيرات ما بعد الترجمة قصيرة الأمد ويمكن عكسها بسهولة بسبب وجود الإنزيمات المعروفة باسم الفوسفاتاز؛ فهي تزيل الفوسفات وتعيد القناة إلى مستوى نشاطها الأصلي (الطبيعي). القدرة على بدء حدث عبر الفسفرة بواسطة الكيناز وإنهاء الحدث عبر إزالة الفسفرة بواسطة الفوسفاتاز تعدّ من الطرق التي يمكن للخلايا من خلالها التكيف بسرعة مع الظروف المتغيرة.

مختلف أنواع الألم

لقد شرحنا حتى الآن كيف يُنظر إلى الإشارات الصادرة عن الآفة على أنها ألم، ولكن الألم يمكن أن يختلف في النوعية وفي الترتيب الزمني الذي تصل به الإشارات إلى الدماغ. نحن بحاجة إلى تحسين فهمنا للألم من خلال النظر مرة أخرى في الإصابة الخطيرة للسبابة، ولكن هذه المرة سنركز على طبيعة الألم. ستكون الاستجابة الأولى هي شعور بالوخز الحاد أو الطعن أو الألم الواخز الموضعي جدًا. يتبع ذلك ألم شديد أوسع نطاقًا ويعبر عنه على أنه شعور حرق خفيف أو خفقان أو وجع. كما ذكرنا، يتراجع النوع الأول من الألم بسرعة، ويستجيب للمسكنات المتاحة بسهولة، وعادة لا يكون مصدر قلق كبير. النوع الثاني أكثر خطورة بكثير ويعزى إلى الخلايا العصبية من النمط C-. هذا لا يعني أننا نفهم تمامًا كيف تؤدي الأحداث في المحيط إلى أنواع مختلفة من الألم. في الآونة الأخيرة، على سبيل المثال، اكتشفت شبكة من الخلايا الدبقية تحت الجلد مباشرة. ترتبط معظم الخلايا الدبقية ارتباطًا وثيقًا بالخلايا العصبية، ولكن يبدو أن هذه الخلايا مستقلة ولها دور مهم في تطور الألم الناجم عن الإصابات الميكانيكية، مثل الضربة الساحقة. من الضروري القيام بمزيد من البحث لفهم كيفية حدوث ذلك، ولكن نظرًا إلى أن هذه الخلايا الدبقية ليس لها أي روابط مع الجهاز العصبي المركزي، فلا بد أنها تعمل من خلال التأثير على نهايات الخلايا العصبية المستقبلية للألم من الدرجة الأولى. سنركز مرة أخرى على الخلايا العصبية من النمط C-

لأنها تنشط من خلال الأحداث التي تؤدي إلى التحسس المحيطي ومن المرجح أن تكون مهمة لفهم الألم المستمر والمزمن. بالإضافة إلى ذلك، فإن الأفراد الذين يفتقرون إلى هذا النوع من المستقبلات لديهم عيب خلقي أو انخفاض في التحسس للألم. أخيرًا، تستجيب الخلايا العصبية من النمط C- للتحفيز الكيميائي والحراري وتنقل المعلومات عن النوع الحارق من الألم. غالبًا ما يرتبط الألم الحارق بالحالات المزمنة، لذلك سننظر في الآليات المعنية.

الألم الحراري

يعتمد بقاء الحيوان على قدرته على اكتشاف وتجنب المواقف التي يمكن أن تسبب تلف الأنسجة. ناقشنا في الفصول السابقة الاستجابات للإصابات التي اخترقت الجلد وأتلفت الأنسجة التحتية. يمكن أن تؤدي درجات الحرارة العالية جدًا أيضًا إلى تلف الأنسجة وتسبب ألمًا حارقًا. إن الطريقة التي ندرك بها درجة الحرارة تعدّ مشكلة مثيرة للاهتمام أذهلت الفلاسفة اليونانيين والرومانيين، ولم نحدد المكونات الرئيسية المعنية إلا أخيرًا نسبيًا. اتضح أننا نشعر بالتدرجات في درجة الحرارة عبر عائلة من قنوات شبيهة فانييل البروتين المستقبلية العابرة (TRPV) الموجودة في غشاء نهايات العصبونات الحسية⁽⁵⁾. عندما تنفتح هذه القنوات استجابة للتغيرات في درجة الحرارة، يؤدي تدفق الشوارد داخل النهاية العصبية إلى توليد كمونات العمل. يزداد عدد كمونات العمل مع زيادة درجة الحرارة. يستجيب بعض أفراد عائلة قنوات TRPV

على وجه التحديد لدرجات الحرارة فيما نعتبره النطاق الطبيعي، والذي يمتد إلى حوالي 43 درجة مئوية (109 درجة فهرنهايت). ثمة استجابتان أيضًا تعدّان الأكثر أهمية هنا لأنه يتم تنشيطهما فقط من خلال درجات الحرارة التي يمكن أن تسبب تلف الأنسجة. تستجيب قناة شبيه الفانيل للبروتين المستقبل العابر TRPV1 في نطاق 40-50 درجة مئوية (104-122 درجة فهرنهايت) بينما تستجيب قناة TRPV2 لدرجات حرارة تتراوح بين 50-60 درجة مئوية (122-140 درجة فهرنهايت). درجة الحرارة ثلاث وأربعون درجة مئوية (109 درجة فهرنهايت) قريبة من عتبة الألم لدى البشر وأيضًا من عتبة تنشيط الخلايا العصبية من النمط C-TRPV1 يوجد في نهايات هذه الخلايا العصبية وجرت دراسته على نطاق واسع بسبب مساهمته في الشعور بالألم الحارق في حالات الألم المرضي، مثل الألم العضلي الليفي، والألم العصبي التالي للإصابة بالهربس (الحلأ النطاقي - حزام النار)، ولدوره في الالتهاب الذي سندرسه مطوّلًا في الفصل السابع.

وتعد قناة TRPV1، مثل قنوات الصوديوم التي ناقشناها سابقًا، مجموعة من البروتينات العابرة للغشاء. على عكس قناة الصوديوم، فإن TRPV1 هي قناة شاردية خاضعة للحرارة تفتح عند عتبة درجة حرارتها للسماح لشوارد الكالسيوم بدخول النهاية العصبية. نحن نعلم أساسًا أنّ هذا يحفز تنشيط قنوات الصوديوم ويولّد كمونات العمل. علاوة على ذلك، مع زيادة درجة حرارة الجلد، تنخفض

عتبة تنشيط قناة TRPV1، ما يعني أن القناة أصبحت حساسة للألم. وبالتالي، فإن درجة الحرارة التي تثير عادة بعض كمونات العمل التي تؤدي إلى ألم خفيف فقط ستسبب الآن المزيد من الألم الشديد بسبب توليد المزيد من كمونات العمل. من السهل فهم فرط التألم الحراري هذا إذا تذكرنا أنه حتى الحرارة الخفيفة المطبقة على الجلد الذي يعاني من حروق الشمس تسبب ألماً أكثر بكثير مما قد يحدث في غياب حروق الشمس. وقد عانى معظمنا من الإحساس الحارق الذي أثاره تناول الفلفل الحار⁽⁶⁾ بسبب وجود الكابسينين، وهو مكون طبيعي في الفلفل الحار ومنشط مباشر (مساعد) لقنوات TRPV1. يثير الكابسينين إحساساً حارقاً شديداً عند البشر، ولكن بالتراكيز العالية يزيل سريعاً حساسية قنوات TRPV1، أي أنه يغلق بوابة القناة. لا تزال الآلية الدقيقة قيد الدراسة، ولكن الأطباء استفادوا من هذه الخاصية غير العادية لاستخدام الكابسينين لتخفيف الألم الناجم عن مجموعة متنوعة من الحالات، ومن بينها ألم الفصال العظمي والألم العضلي الليفي والاعتلالات العصبية المحيطية. ويمكن غالباً تخفيف الألم الناجم عن الإصابات الطفيفة عن طريق وضع كريم موضعي يحتوي على كميات منخفضة من الكابسينين.

بالإضافة إلى تنشيط قناة TRPV1 استجابةً لحرق مباشر، يحدث فرط التألم الحراري أيضاً بعد الإصابة؛ ونحن ندرك جيداً أن تعرّض موقع الإصابة حتى للحرارة الخفيفة يسبب الألم. لقد طوّر

البشر طريقة توفر آليات بديلة للاستجابة للتهديدات الخطيرة. ووجود أنظمة احتياطية داعمة يعدّ فكرة جيدة لأنها تزيد من فرص البقاء على قيد الحياة. لذلك، ليس من المستغرب تمامًا أن تُنشط قناة TRPV1 أيضًا بواسطة البراديكينين وعامل النمو العصبي. فقد أظهرت الدراسات أن حقن البراديكينين في الجلد البشري يسبب ألمًا يعتمد على الجرعة وفرط تألم حراري. وتنطبق الآلية على ما نتوقعه بالضبط: يرتبط البراديكينين بمستقبله على غشاء النهاية العصبية، وبالتالي ينشط إنزيم كيناز الذي يفسفر قناة TRPV1، مما يغير بنيتها بحيث تفتح البوابة التي تتحكم في دخول شوارد الكالسيوم الآن عند درجة حرارة أدنى وسينشأ المزيد من كمونات العمل.

وظيفة عامل النمو العصبي أكثر تعقيدًا لأنه يؤثر على وظيفة قناة TRPV1 بطريقتين. تتضمن الأولى ارتباط عامل النمو العصبي بمستقبل تروبوميوسين كيناز TrkA الخاص به، متبوعًا بتنشيط كيناز مألوف، وفسفرة قناة TRPV1، وزيادة دخول شوارد الكالسيوم. والثانية أكثر حداثة وتستند إلى فكرة أن الحويصلات الصغيرة الموجودة داخل النهاية العصبية تحتوي على قناة TRPV1 في غشائها. استجابة للإصابة، يؤدي ارتباط عامل النمو العصبي بمستقبل TrkA إلى حركة الحويصلات وانصهارها مع الغشاء الخارجي للنهاية العصبية ما يزيد من عدد قنوات TRPV1 على السطح ويؤدي إلى تولد المزيد من كمونات العمل. ومن غير الواضح أي الآليتين أكثر أهمية. الواضح فقط هو أن فرط التألم الحراري ملازم مهم للألم الحارق

المستمر وأن قناة TRPV1 مكون محوري في هذه العملية. وبالتالي، فإن اصطناع دواء لحصر قناة TRPV1 هو محط تركيز العديد من الجهود لمنع أو على الأقل تخفيف هذا النوع من الألم. العائق الرئيسي هو أن قناة TRPV1 توجد في العديد من الأنسجة، مثل المسالك البولية والمثانة والجهاز الهضمي، وفي العديد من مناطق الجهاز العصبي المركزي. ووظيفتها في هذه الأنسجة غير معروفة، ولكن أي دواء يحصر قناة TRPV1 من المرجح أن يكون له آثار جانبية كبيرة. وهناك مشكلة أخرى هي أن العقار يجب أن يستهدف TRPV1 حصراً وإلا فإنه سيتداخل مع وظيفة أفراد عائلة TRPV الآخرين ويعطل الاستجابة لدرجات الحرارة غير الضارة. ويمكن من هنا تخيل مدى صعوبة اصطناع عقاقير ذات خصوصية دقيقة الهدف.

التكيف في الحبل الشوكي

أهمّ معيارين للألم هما شدته ومدته. لقد ناقشنا حالاً بإسهاب كيف تقاس الشدة وفقاً لعدد كمونات العمل المستثار بالآفات. إن كيفية تنظيم الجهاز العصبي لمدة الألم أكثر تعقيداً ولها آثار واضحة على الألم المزمن. نحن على يقينٍ من أنّ التحسس المحيطي له دورٌ في الحفاظ على الوعي بالألم لأنه يسمح بإثارة كمونات العمل من خلال الحد الأدنى من المنبهات بعد فترة طويلة من الشلال الأولي من كمونات العمل التي تنشأ مباشرة بعد الإصابة. هذا يفسر كيف أن اللمس (الألم المخالف) أو الضغط (فرط التألم) على الإصبع المجروحة سيؤدي إلى الألم. لكن التحسس المحيطي يوفر تفسيراً

جزئياً فقط لكيفية استمرار الألم الناشئ عن الإصبع المجروح لفترة أطول من الألم الناشئ عن وخز الدبوس.

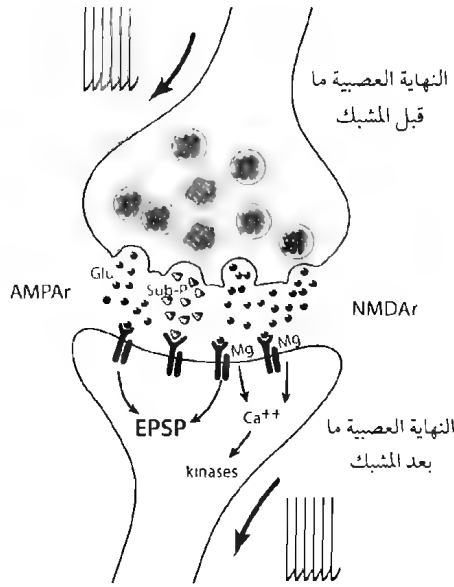
ما أظهرته الدراسات هو أن التعبير عن الألم المخالف وفرط التألم يتطلب أيضاً تغيرات في الخصائص الفيزيولوجية الكهربائية في المشبك العصبي بين الخلايا العصبية من الدرجة الأولى والثانية. وكما هو الحال مع التغيرات في المحيط التي تثير حساسية النهاية العصبية المحيطية، فإن هذه التغيرات تثير حساسية المشبك بحيث يزداد عدد كمونات العمل التي تصل من موقع الإصابة في الخلايا العصبية من الدرجة الثانية ما يؤدي إلى تنشيط المهاد بشكل أكبر. يستخدم مصطلحان عند الإشارة إلى كمون العمل التكييفي هذا. التحسس المركزي هو المصطلح الأوسع لأنه يشمل جميع التغيرات في الخلايا العصبية المستقبلية للألم دون التمييز بين العمليات التنظيمية المتأصلة في الخلايا العصبية وتلك التي فرضتها مصادر خارجية. وتعد قدرة الدارات الخارجية على تنظيم مسار الألم مهمة جداً وسنناقشها في الفصول اللاحقة. يشير المصطلح الآخر، الكمون طويل الأمد (LTP)، إلى زيادة في قوة المشبك العصبي والتي، في سياق الألم، ترجع إلى التغيرات التي تحدث في المشبك العصبي بين الخلايا العصبية من النمط C- من الدرجة الأولى وأهدافها من عصبونات الدرجة الثانية. يعدّ الكمون طويل الأمد مهماً بشكل خاص للتعبير عن الألم المخالف وهو المصطلح الذي سيستخدم هنا.

الكمون طويل الأمد

ما سنتطرق إليه في الفقرات القليلة التالية استغرق علماء الأعصاب عقودًا لفك تشفيره وتطلب ابتكار أدوات ومسابر جزيئية متطورة جدًا تشبه ما تطلبه تطوير المجاهر والتلوين الذي كشف عالم الخلايا العصبية. ولقد اكتشفوا أنه يمكن تقسيم الكمون طويل الأمد LTP إلى مرحلة مبكرة ومرحلة متأخرة وأن لكل منها دورًا محددًا في مدة الألم. تعمل المرحلة المبكرة على تحسس المشبك بسرعة وتعمل جنبًا إلى جنب مع التحسس المحيطي لتفسير الألم المخالف الأولي وفراط التألم. تعمل المرحلة المتأخرة على إطالة التحسس من خلال تغيير تركيبة البروتين في النهاية العصبية. لفهم كيفية حدوث هذه التغيرات، دعونا نتحرى وظيفة المشبك العصبي بمزيد من التفصيل.

علمنا من خلال مناقشتنا لنموذج وخز الدبابيس أن الشلال الأولي من كمونات العمل يتسبب في تحرر الغلوتامات من النهاية العصبية ما قبل المشبكية. يرتبط الغلوتامات بمستقبلات AMPA الأيونوتروبية على غشاء ما بعد المشبك، وإذا كانت إزالة الاستقطاب اللاحقة كافية، ستتولد كمونات عمل في الخلايا العصبية من الدرجة الثانية. والنتيجة ستكون الشعور بالألم الفوري من وخز الدبوس. ولكن كيف نفسر أننا ما زلنا نشعر بالألم لدقائق أو حتى ساعات بعد ذلك، خاصة عند لمس المنطقة؟ الجواب هو أن الألم الممتد يحدث عن طريق تنشيط مستقبلات NMDA في المرحلة المبكرة من كمونات العمل طويلة الأمد.

توجد مستقبلات NMDA أيضًا في غشاء النهاية العصبية ما بعد المشبكية (الشكل 2.5). ومثل مستقبلات AMPA، فإن مستقبلات NMDA أيونوتروبية، ولكنها تختلف لأن القناة في NMDA تفضل شوارد الكالسيوم على شوارد الصوديوم. بالإضافة إلى ذلك، تحصر القناة من قبل شاردة المغنيزيوم المرتبطة بإحكام (Mg^{++}). يمكن إزالة حصار شاردة المغنيزيوم عبر إزالة الاستقطاب المكثف من النهاية



الشكل 2.5 الكمون طويل الأمد في المشبك استجابة لإصابة خطيرة. يؤدي شلال كمونات العمل الذي يصل إلى النهاية العصبية قبل المشبكية من موقع الإصابة إلى تحرر الغلوتامات والمادة P وتنشيط مستقبلات كلٍ منهما على غشاء النهاية العصبية بعد المشبكية. تكفي إزالة الاستقطاب التي تنتج من أجل فك حصار شوارد المغنيزيوم مما يؤدي إلى تنشيط مستقبلات NMDA. يبدأ التدفق اللاحق لشوارد الكالسيوم عبر مسام المستقبل في إحداث تغييرات تُثير حساسية النهاية العصبية.

العصبية ما بعد المشبكية، وهو ما يحدث استجابة للشلل الأولي من كمونات العمل الناشئة عن وخز الدبوس⁽⁷⁾ تسمح إزالة حصار شوارد المغنيزيوم بتدفق شوارد الكالسيوم الذي يحرض تنشيط إنزيمات الكيناز التي بدورها تسبب فسفرة المستقبلات المرتبطة بالغشاء وقنوات الشوارد. ينتج عن خلاصة جميع هذه الأحداث أن تصبح النهاية العصبية أكثر تقبلاً لكمونات العمل الواردة، أي أنها تصبح حساسة.

بالنظر إلى ما تعلمناه حالاً، دعونا نفكر في ما يحدث عند لمس منطقة وخز الدبوس بلطف. عادة لن يؤدي هذا إلى أي كمونات عمل ولن يسبب أي ألم، ولكن نظراً إلى أن النهاية العصبية حساسة، ستتولد بعض كمونات العمل. عندما تصل إلى المشبك العصبي، سوف تتضاعف لأن النهاية العصبية ما بعد المشبك باتت حساسة أي سيتولد المزيد من كمونات العمل وتصبح اللمسة اللطيفة مؤلمة الآن، ما يفسر كيف يبقينا الألم المخالف على دراية بالإصابة. ولكن، تذكر أن الألم المخالف يستمر بفضل تعديلات ما بعد الترجمة التي تكون عابرة، ما يعني أنه يستمر فقط لدقائق أو ساعات، وبالتالي فإن الجرح العميق في الإصبع يعدّ إصابة أكثر خطورة من شأنها أن تولد الكثير من كمونات العمل مما يفعل وخز الدبوس. ستكون النتيجة ألماً أكثر شدة بكثير يمتد لساعات أو حتى أيام. وتعزى المدة المطولة إلى حد كبير إلى الأحداث التي تقع في المرحلة المتأخرة من الكمون طويل الأمد. من المثير للدهشة أن هذه الإطالة للألم تشمل العديد من العوامل نفسها،

مثل المرحلة المبكرة من الكمون طويل الأمد باستثناء أن شلالاً أكثر كثافة بكثير من كمونات العمل الناشئة عن الجرح سيسبب التنشيط المستمر لمستقبلات NMDA. وهذا بدوره يقود إلى تنشيط العديد من إنزيمات الكيناز داخل النهاية العصبية ما بعد المشبكية التي ستغير الخصائص الكهربائية للخلايا العصبية من الدرجة الثانية. تدخل بعض إنزيمات الكيناز إلى النواة حيث تقوم بتشغيل الجينات في الحمض النووي مما يؤدي في النهاية إلى اصطناع قنوات ومستقبلات شاردية جديدة تقحم لاحقاً في غشاء ما بعد المشبك. وهكذا، تحدث المرحلة المتأخرة من الكمون طويل الأمد لأن هذه البروتينات المصطنعة حديثاً غيرت خصائص النهاية العصبية لتعزيز حجم الاستجابة. نظراً إلى أن هذه الأحداث تنطوي على تنشيط الحمض النووي في الجينوم، فإنها تُعرف باسم التغيرات الظاهرية، والتي لا يمكن عكسها بسهولة على عكس التغيرات العابرة بعد الترجمة⁽⁸⁾ وبالتالي، من الناحية النظرية، يمكن أن يستمر التحسس والألم بسبب المرحلة المتأخرة من الكمون طويل الأمد LTP إلى أجل غير مسمى.

لقد علمنا حالياً أن تنشيط مستقبلات NMDA مسؤولٌ عن الانتقال بين الألم العابر من وخز الدبوس والمدة الأطول للألم الناجمة عن الإصابات الأكثر خطورة. ولكن، يجب توضيح نقطة أخرى، وتعلق باكتشاف أن بعض الخلايا العصبية المستقبلية للألم من الدرجة الأولى تحرر النواقل العصبية الببتيدية بالإضافة إلى الغلوتامات. تتحرر المادة P، على سبيل المثال، في الوسط المحيط

بعد الإصابة (الشكل 1.5)، وتحرر أيضًا من النهاية العصبية ما قبل المشبك لتنشيط مستقبل NK1 الخاص بها على غشاء ما بعد المشبك (الشكل 2.5). وثمة دليل على أن الارتباط يساهم في توليد كمونات الاستثارة ما بعد المشبكية EPSPs وبالتالي يساهم في تنشيط مستقبلات NMDA. وتوجد أيضًا مؤشرات على أن المادة P- يمكن أن تتفاعل مع خلايا أخرى في الجهاز العصبي المركزي، حيث إن دورها الدقيق غير واضح. ونذكر هذا فقط لأننا نحاول اصطناع أدوية تحصر تأثيرات المادة P-، ولكن النتائج لم تكن حاسمة.

نظرًا إلى أننا نعرف الكثير عن الأحداث الجزئية والكهربائية الفيزيولوجية المسؤولة عن المرحلة المتأخرة من الكمون طويل الأمد، فسيكون من الرائع لو تمكنا من استخدام هذه المعلومات لفهم الآليات الكامنة وراء الألم المستمر أو المزمن. لسوء الحظ، تشير التجارب إلى أن مدة الكمون طويل الأمد لا ترتبط بمدة الألم الذي يستمر لفترة طويلة جدًا. وبالتالي، تضمن مرحلتا الكمون طويل الأمد أن تكون مدة الألم متناسبة مع خطورة الإصابة الناشئة، ولكن لا يمكنهما تفسير كيف يمكن أن يستمر الألم لأسابيع أو أكثر. وما تعلمناه هو أن الطريقة الأكثر فعالية لتمديد مدة الألم هي تغيير النمط الظاهري للخلايا العصبية المستقبلية للألم. في الواقع، حددت الدراسات الحديثة تغييرين آخرين يمكن أن يسببا إطالة مدة الألم، ربما من خلال تمديد المرحلة المتأخرة من الكمون طويل الأمد، وهذه من ضمن الموضوعات التي سنناقشها.

(6)

الإشارات الجزيئية للألم المستمر

الإشارات المنقولة ارتجاعياً تنظم التعبير الجيني

لدينا ثقة كبيرة في أن التحسس المحيطي للألم ومرحلتى الكمون طويل الأمد (LTP) يمكن أن تفسر استمرار الألم الناجم عن معظم الإصابات بدءاً من الوعي الأولي بالإصابة وعلى امتداد الساعات أو الأيام اللازمة للشفاء. ولكن الألم الذي يستمر لمدة أسبوع أو أكثر هو أمر مختلف وأكثر خطورة بكثير. لقد تعلمنا حالاً أن إحدى الطرق لإطالة مدة الألم هي تغيير النمط الظاهري العصبي عن طريق تنشيط الجينوم. وهكذا، فإن المرحلة المتأخرة من الكمون طويل الأمد تطيل مدة الألم لأن وظيفة الخلايا العصبية المستقبلية للألم من الدرجة الثانية تغيرت بسبب إضافة إنزيمات الكيناز المصنعة حديثاً والمستقبلات والقنوات. وتعلمنا أخيراً أن التغيرات الظاهرية الأخرى يمكن أن تحدث في الخلايا العصبية المستقبلية للألم وأن مظهرها يرتبط بالألم طويل الأمد.

تكون هذه التغيرات أبطأ في بدايتها، وتشمل الإشارات الجزيئية

التي تنشط فقط من خلال الإصابات الشديدة، ويمكن أن تحول الخلايا العصبية كمونياً إلى أجل غير مسمى، ما يجعلها ذات صلة خاصة بصفقتها مصادر للألم المزمن. أحد هذه التغيرات يتضمن إنزيم كيناز والذي لا ينشط إلا عند وقوع إصابات خطيرة، وينتج عن تغيير آخر اصطناع البروتينات التي تؤثر على النقل المشبكي بين الخلايا العصبية من الدرجة الأولى والثانية.

لفهم الآليات المعنية، علينا أولاً أن ندرك أنه في حين أن النهايات العصبية هي النهايات العاملة للخلايا العصبية، فإن جسم الخلية فقط هو الذي يحتوي على الجينوم وآلة اصطناع البروتينات والجزيئات الكبيرة الأخرى. ما يعنيه هذا من حيث استقبال حس الألم هو أن أي تغيرات في تكوين نهايات الخلايا العصبية من الدرجة الأولى في المحيط البعيد تعتمد على جسم الخلية. هذا يطرح مشكلتين لوجستيتين كبيرتين لأن الحجم الإجمالي للتوء المحيطي أكبر آلاف المرات من حجم جسم الخلية وتقع النهايات العصبية على بعد مسافات شاسعة من جسم الخلية في العقدة الجذرية الظهرية.

وتوجد طريقتان لوصول الجزيئات الضخمة في جسم الخلية إلى النهايات العصبية. تتحرك البروتينات القابلة للذوبان والمكونات الأخرى داخل التوءات المحيطية عبر آلية تعرف باسم التدفق البلازمي المحوري البطيء. يحدث هذا بسرعة حوالي 5 مم/يوم، مما يعني أن المكون المصطنع داخل جسم الخلية قد يستغرق أسابيع قبل أن يصل إلى نهاية عصبية في المحيط. الآلية الأخرى هي

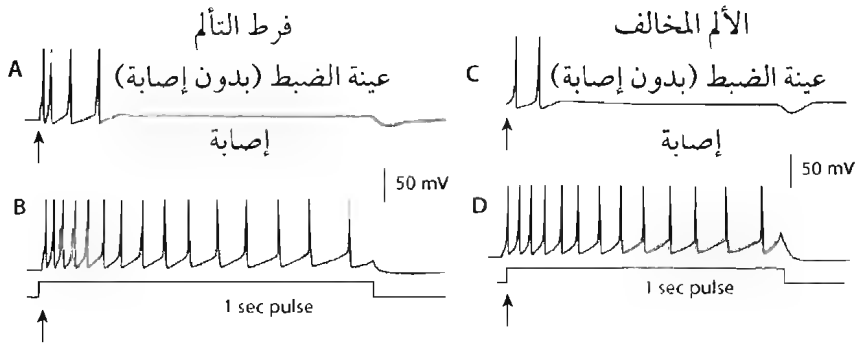
النقل المحوري السريع، وهي المسؤولة عن تحريك جميع المكونات الغشائية، بما في ذلك القنوات والمستقبلات والحوصلات التي تحتوي على نواقل عصبية ومحتويات أخرى بسرعة 400 مم/يوم. ويتكرر كل من التدفق والنقل باستمرار لتجديد المكونات في النهاية العصبية التي وصلت إلى عمرها المخصص. لكن عمر البروتينات في النهايات العصبية يرتبط بنشاط النهاية العصبية نفسها؛ فكلما زاد النشاط، زادت الحاجة إلى التجديد والاستبدال. تشير النتائج التي توصل إليها علماء الأعصاب أن المشابك العصبية يمكن أن تأخذ هيئتها من خلال التجربة، كما هو الحال أثناء التعلم والذاكرة، مما يفترض وجود مرسل جزئي ينتقل من المحيط إلى جسم الخلية حيث يوجه الجينوم ومراكز التصنيع لاصطناع المكونات اللازمة في النهايات العصبية. ترتبط هذه العملية ارتباطاً وثيقاً باستقبال الألم، حيث لا يحدث الكثير في النهايات العصبية في ظل الظروف العادية، ولكن يحدث الكثير بعد الإصابة. وثمة آلية يمكن بواسطتها نقل بروتينات معينة في المحور وفي النهاية العصبية بسرعة ارتجاعية إلى جسم الخلية. نسميها البروتينات الحارسة لأنها تراقب سلامة المحور والنهايات العصبية ويمكنها توجيه الجينوم للاستجابة لأي تغيرات. وتقدر سرعة الانتقال السريع، في هذه الحالة، بـ 200 مم/يوم، ما يعني أن هذه الإشارات المنقولة ارتجاعياً ستستغرق ساعات أو حتى أيام للوصول إلى جسم الخلية وتنشيط الجينوم؛ ثم هناك حاجة إلى وقت إضافي لنقل المكونات المصطنعة حديثاً إلى النهاية العصبية. وبالتالي، تنشّط هذه الإشارات في الخلايا العصبية

من الدرجة الأولى فقط بعد التعرض لإصابات شديدة جدًا، حيث يجب أن يستمر الوعي بالألم لعدة أيام أو أسابيع أو أكثر، فهي بالتالي الآلية المطلقة المسؤولة عن الألم المستمر لأنها تغير خصائص الخلايا العصبية المستقبلية للألم بعد الإصابة الرضحية. ويعدّ نظام النقل الارتجاعي في حدّ ذاته أعجوبة تتكون من محركات جزيئية تنقل الحمولة على طول المسارات داخل المحور. نحن لا نفهم تمامًا جميع العمليات الجزيئية التي ينطوي عليها هذا النقل، ولا نعرف عدد الإشارات الارتجاعية الموجودة. وقد حدّدت حتى الآن إشارتان من هذا القبيل، ووفرت طريقة عملهما رؤى مهمة بشأن آلية تنظيم الألم المستمر.

نحريض فرط الاستثارة طويل الأمد

أظهرت الدراسات التي أجريت على حالات مثل التهاب المثانة والتهاب المفاصل والتهاب القولون وسرطان العظام النقيلي أنّ الألم المستمر يرتبط بوجود فرط استثارة طويل الأمد (LTH) في أجسام خلايا العصبونات من الدرجة الأولى. تتجلى حالة فرط الاستثارة هذه كما لو أنها انخفاض في عتبة توليد كمونات العمل. وكما هو حال الكمون طويل الأمد LTP عند المشبك، هذا يعني أنه حتى كمون العمل المفرد الناتج من موقع الآفة الذي يصل إلى جسم هذه الخلايا العصبية سوف يولد كمونات عمل متعددة تنتشر بعد ذلك على طول التوء المركزي إلى المشبك في العصبونات من الدرجة الثانية ثم إلى المهاد والقزم الحسي. إنّ فرط الاستثارة

طويل الأمد هو نظام تضخيم ناتج من التغيرات في الخصائص الكهروفيزيولوجية لجسم الخلية نفسه وليس للنهاية العصبية أو المشبك. الأهم من ذلك، أنه تغيّر نمطي ظاهري نعلم أنه يمكن أن يستمر إلى أجل غير مسمى. ونظرًا إلى أن فرط الاستثارة طويل الأمد يحافظ على استمرار كلٍّ من الألم المخالف وفرط التألم طالما هو موجود، فإن حتى اللمس الخفيف أو الحرارة الخفيفة المطبقة على منطقة الآفة ستكون مؤلمة (الشكل 1.6). هذا النمط من فرط التحسس هو خاصية مميزة للعديد من أنماط الألم المزمن.



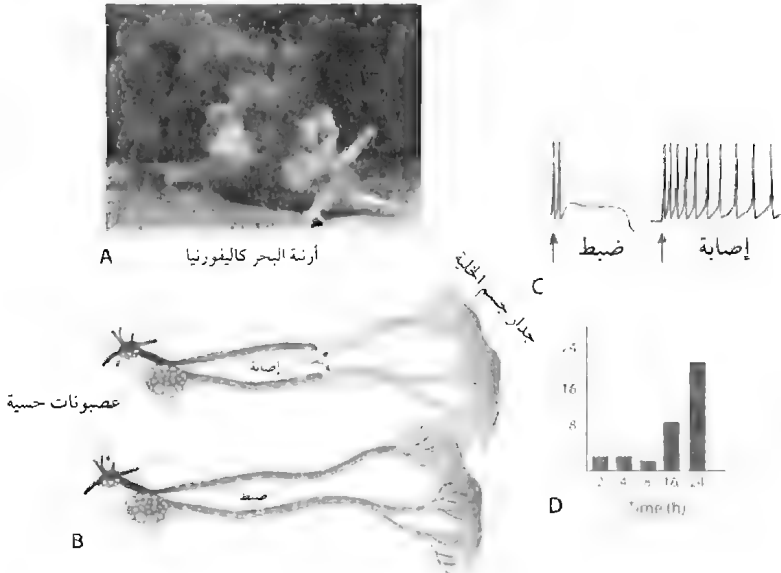
الشكل 1.6 فرط الاستثارة طويل الأمد يعزز إطلاق كمون العمل الذي يساهم في فرط التألم والألم المخالف. تم تقييم قابلية استثارة العصبونات من الدرجة الأولى من خلال تنبيه جسم الخلية (السهم) كهربائيًا لاستثارة كمونات العمل. (أ) يثار العديد من كمونات العمل في عصبون غير مصاب استجابةً لحدث مؤلم قليلًا. (ب) إن التنبيه المتطابق لعصبون مصاب يظهر فرط استثارة طويل الأمد يثير العديد من كمونات العمل. (ج) يثار اثنان من كمونات العمل في الخلية العصبية استجابةً لللمس الجلد. (د) لمسة مماثلة لمنطقة من الجلد المصاب تثير الكثير من كمونات العمل في الخلايا العصبية التي تظهر فرط استثارة طويل الأمد.

ولفرط الاستثارة طويلة الأمد آثار واضحة على علاج الألم المزمن. من الخصائص المهمة التي ظهرت من الدراسات هي أن كمونات العمل لا تظهر إلا بعد تأخير واضح وبالتالي لا يمكن أن يكون لها أي دور في الألم الحاد أو الألم الذي تتوسطه المرحلة المبكرة من الكمون طويل الأمد. ويحدث التأخير لأن البروتين الحارس المنشط في موقع الإصابة يجب أن يستخدم نظام النقل الارتجاعي للعودة إلى جسم الخلية العصبية المتضررة.

الاحتمال المعقول والمثير للاهتمام هو أن فرط الاستثارة طويل الأمد يزيد مدة الكمون طويل الأمد في المرحلة المتأخرة. للتأكد من هذا الاحتمال، تطلب الأمر فهم الأحداث المسؤولة عن ظهور فرط الاستثارة طويل الأمد، ما يعني تحديد البروتين الحارس. كان هذا تحديًا كبيرًا لأنه، كما نعلم، حتى أبسط أعصاب الفقاريات تحتوي على مئات المحاور وآلاف البروتينات. ولكن تجنبت مجموعتي في جامعة كولومبيا هذه المشكلة باستخدام الجهاز العصبي البسيط نسبيًا للرخويات البحرية مثل أرنبه بحر كاليفورنيا *Aplysia California* (الشكل 2.6). كان الدكتور إيريك كاندل وزملاؤه في جامعة كولومبيا روادًا في اكتشاف فائدة الجهاز العصبي لهذا الكائن الحي من أجل تحديد الجزيئات المشاركة في التعلم والذاكرة. بطبيعة الحال، كان هناك شك أولي حول استخدام اللافقاريات للتحري عن هذه السمات البشرية جدًا، ولكن ثبت دقة اختياره عندما فاز بجائزة نوبل في الفيزيولوجيا والطب. إذ من المزايا العديدة لاستخدام

الجهاز العصبي لأرنبة البحر لدراسة حسّ الألم لأنّ عصبوناتها كبيرة جدًا ويمكن التعرف عليها بشكل مستنسخ من حيوان إلى حيوان بحيث يمكن فحص نفس العصبون باستخدام بروتوكولات تجريبية مختلفة. ومن المزايا المهمة أيضًا أنه يمكن إزالة الجهاز العصبي من الحيوان ودراسته في المختبر (خارج الجسم).

لقد كنا مهتمين بشكل خاص بأرنبة البحر كنموذج لدراسة البيولوجيا العصبية الجزئية للألم بسبب المجموعة الثنائية من الخلايا العصبية الحسية التي استجابت لأذيات في جدار الجسم وبدت وكأنها نسخة لافقارية من الخلايا العصبية المستقبلية للألم من النمط C- من الدرجة الأولى (انظر الشكل ب2.6)⁽¹⁾



الشكل 2.6 تطور فرط الاستثارة طويلة الأمد في الخلايا العصبية الحسية لدى أرنبة البحر *Aplysia*. (أ) صورة لأرنبة البحر كاليفورنيا تطلق

الحبر استجابةً لمنبه مؤذ. (ب) جزء من الجهاز العصبي في العزل يظهر موقع المجموعة ثنائية الجانب من الخلايا العصبية الحسية. لتحريض فرط الاستثارة طويل الأمد، سحقت الأعصاب في جدار الجسم التي تحتوي على محاور الخلايا العصبية الحسية على جانب واحد (السهم). ولم تمس الأعصاب على الجانب الآخر. (ج) نتيجة تمثيلية بعد أربع وعشرين ساعة تظهر أن تنبيه جسم الخلية على الجانب غير المصاب (التحكم) أدى إلى نشوء عدد قليل من كمونات العمل في حين أن التنبيه المتطابق للخلايا العصبية على الجانب المصاب أدى إلى شلال من كمونات العمل. (د) تظهر دراسة دورة زمنية أن الزيادة في الاستثارة لم تظهر إلا بعد تأخير لمدة 24 ساعة، مما يؤكد تعبير فرط الاستثارة طويل الأمد.

وجدنا أن الأذية الخطيرة لمحاور هذه الخلايا العصبية أدت إلى فرط استثارة طويل الأمد ظهر في أجسام الخلايا المصابة ولكن فقط بعد تأخير يتعلق بالوقت المطلوب لنقل إشارة إصابة الحارس مرة أخرى إلى جسم الخلية (الشكل ج 2.6، د).

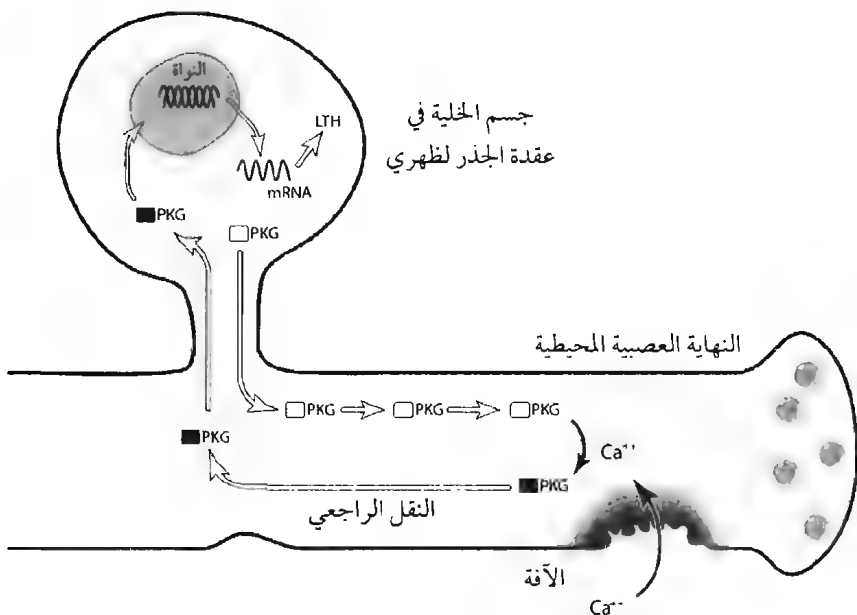
أظهرت الدراسات اللاحقة أن ظهور فرط الاستثارة طويل الأمد يتطلب اصطناع بروتينات جديدة في جسم الخلية. في مجملها، قدمت هذه النتائج أدلة مقنعة على أننا كنا نرى نسخة أرنبية البحر من فرط الاستثارة طويل الأمد عند الثدييات. كنا حينها في وضع أفضل بكثير لاختبار الفرضية القائلة بأن فرط الاستثارة طويل الأمد يثيره البروتين الحارس المنشط بفعل الإصابة. بالإضافة إلى الحجم الكبير نسبياً للخلايا العصبية المستقبلية للألم، يمكن إخراج المحور البلاسمي من المحاور لتحليله واستغل الدكتور ينغ جو سونغ في مختبري هذه

المزايا لتحديد البروتين المسؤول عن تحريض فرط الاستثارة طويل الأمد في صورة كيناز البروتين $\alpha 1-G$ (GKP)⁽²⁾

كيناز البروتين G: مفتاح جزيئي للألم

نجح العلماء في كشف مكانة هذا الكيناز كإشارة للألم المستمر لأن دراسات نماذج الثدييات أظهرت أنه يزداد بشدة في محاور العصبونات المستقبلية للألم من النمط C- التي تُظهر كلاً من الكمون طويل الأمد LTP وفرط الاستثارة طويل الأمد LTH في المرحلة المتأخرة. وجدير بالذكر أنه أيضاً غائب عن الخلايا العصبية الحركية، ما يعني أن الدواء الذي يشبط كيناز البروتين G لن يؤثر على حركة العضلات. يعد كيناز البروتين G من البروتينات الحارسة القليلة التي يجب تحديدها، وكان من الصعب فعلاً تحديد آلية عمله.

تبدأ العملية في جسم الخلية حيث يتم تصنيع كيناز البروتين G (الشكل 3.6). ثم يدخل المحور المحيطي للخلايا العصبية من الدرجة الأولى في صورة غير نشطة ويهاجر عن طريق التدفق البلازمي المحوري البطيء الذي يحرك كتلة البروتينات القابلة للذوبان في اتجاه النهايات العصبية. عندما يكون هناك إصابة أو آفة حادة، يحدث تدفق قصير ولكن مكثف لشوارد الكالسيوم من الوسط الخارجي عبر الجرح إلى داخل المحور أو إلى النهايات العصبية المحيطية.



الشكل 3.6 الانتقال الارتجاعي لكيناز البروتين G بعد الآفة إلى المحور المحيطي. يصطنع كيناز البروتين G في جسم الخلية ويحتوي على تسلسل إشارة مخفي (المربع الأبيض). يدخل كيناز البروتين G المحور وينتقل ببطء نحو النهاية العصبية. تسمح الأذية على طول المحور، أو في النهاية العصبية، لشوارد الكالسيوم بالدخول، مما يثير شلالاً إنزيمياً ينشط الكيناز ويكشف تسلسل الإشارة (الصندوق الأسود). ويتم التعرف على التسلسل المكشوف بواسطة نظام النقل الارتجاعي وينقل كيناز البروتين G النشط بسرعة إلى جسم الخلية حيث يدخل النواة. وفي النهاية ينشط كيناز البروتين G الجينوم مما يؤدي إلى اصطناع البروتينات المسؤولة عن فرط الاستثارة طويل الأمد.

تعرض شوارد الكالسيوم شلالاً إنزيمياً محدداً يُسبب تغييراً في التكوين ثلاثي الأبعاد لكيناز البروتين G - ويتكشف البروتين، وينتج منه تأثيران (الشكل 3.6). أولاً، يصبح كيناز البروتين G

نشطًا إنزيميًا؛ ثانيًا، يُظهر الكشف سلسلة قصيرة من الأحماض
الأمينية المخفية عادةً داخل الكيناز. يتم التعرف على تسلسل
الإشارة المكشوف المذكور بواسطة مكون من آليات النقل الراجعة
ويعمل كتذكيرة للنقل السريع لكيناز البروتين G مرة أخرى إلى
جسم الخلية. في أرنبة البحر، يوفر تسلسل الإشارة دخولًا مباشرًا
إلى النواة، ولكن في العصبونات الثديية، يقوم كيناز البروتين G
بفسفرة كيناز آخر، وهو الذي يدخل عندئذٍ إلى النواة. من النتائج
المهمة جدًا لهذه الدراسات أن فرط الاستثارة طويل الأمد يحرض
استجابةً للتهابٍ ما وكذلك لإصابةٍ ما، مما يشير إلى أن كيناز
البروتين G هو إشارة نوعية محددة لحسّ الألم⁽³⁾. بالإضافة إلى ذلك،
فإن حقيقة أن فرط الاستثارة طويل الأمد هو خاصية مهمة تميز
جسم الخلية لأنها تعني أنه لا داعي إلى تصدير البروتينات المصطنعة
حديثًا إلى المحور.

إنّ فرط الاستثارة طويل الأمد LTH يصاحب ظروف الألم
المديدة، وكيناز البروتين G هو عامل أساسي في تحريض فرط
الاستثارة طويل الأمد. وبالتالي، يمكننا النظر إلى كيناز البروتين
G على أنه مفتاح جزيئي للألم المستمر وهدف جذاب جدًا لتطوير
المسكنات لتسكين الألم المستعصي. وما يجعله أكثر جاذبيةً أن كيناز
البروتين G يتنشط فقط من خلال الإصابات الشديدة وليس له
دور في الألم الحاد. وبالتالي، فإن تثبط كيناز البروتين G لن يمنع
الألم الذي يتبع الأنواع المعتادة من الإصابات الطفيفة التي تساعد

على تجنب الأحداث الضارة. التحدي التالي هو تحديد البروتينات التي يستهدفها كيناز البروتين G. وهذه البروتينات مسؤولة بشكل مباشر عن فرط الاستثارة طويلة الأمد وتعدّ أهدافاً أفضل للأدوية بغية تخفيف الألم.

تعديل عامل النمو العصبي

ثمة إشارة أخرى مهمة جداً تتعلق بالألم المستمر وهي عامل نمو الأعصاب (NGF). لقد ناقشنا حالاً دور عامل النمو العصبي في تطور التحسس المحيطي للألم وأهميته في فرط التألم الحراري، لكن آثاره طويلة الأمد جذبت أكبر قدر من الاهتمام. أقحمت الدراسات السريرية عامل النمو العصبي في العديد من حالات الألم المزمن وهناك دليل على أن إطلاق الإشارات التي يتوسطها عامل النمو العصبي هو عملية مستمرة ونشطة في حالات حسّ الألم المزمن. نعلم أن مجموعة متنوعة من الآفات تؤدي إلى إطلاق عامل النمو العصبي في الفراغات المحيطة بالنهايات العصبية المحيطية. يحدث الدور طويل الأجل لعامل النمو العصبي NGF عندما يرتبط هذا العامل بمستقبل TrkA الخاص به على غشاء النهاية العصبية. وعلى عكس دوره في الألم قصير الأمد، يؤدي هذا الارتباط إلى التقام الحويصلة من قبل مستقبل NGF - TrkA الذي يواجه الداخل. تدخل الحويصلة في نظام النقل الارتجاعي وتُنقل داخل النتوء المحيطي إلى جسم الخلية في العصبونات المستقبلة للألم من الدرجة الأولى في العقدة الجذرية الظهرية، حيث تنشّط الجينوم لتحشد الخلية العصبية

لإشارة الألم⁽⁴⁾ ومن بين التغيرات الحاصلة زيادة في التعبير عن مستقبل سطح الخلية للبراديكنين، وكذلك زيادة في عدد قنوات الصوديوم الخاضعة لفرق الكمون، وقنوات الكالسيوم الخاضعة لفرق الكمون، وTRPV1. يؤدي إرسال إشارات NGF TrkA أيضًا إلى زيادة التعبير عن النواقل العصبية المادة P- والبيبتيد المرتبط بجين الكالسيستونين (CGRP). نظرًا إلى أننا ناقشنا بالفعل أهمية هذه المكونات لإشارة الألم، فمن الواضح أن زيادة كمياتها تساهم بشكل كبير في تحسس مسار الألم. وهذه تغيرات ظاهرية نعرف أنها يمكن أن تغير خصائص العصبون إلى أجل غير مسمى. في ظل الظروف الطبيعية للشفاء، تختفي هذه التأثيرات عندما تتوقف إشارات عامل النمو العصبي وتتحلل المكونات البعدية الانتهازية. ومن الأمور ذات الصلة على وجه الخصوص زيادة اصطناع قنوات الصوديوم الخاضعة لفرق الكمون لأننا نعرف مدى أهمية هذه القنوات لنقل معلومات الألم. وعلاوة على ذلك، أظهرت الدراسات أن هذه الزيادة يمكن أن تستمر لأشهر. من الواضح أن عامل النمو العصبي في وضع قوي يجعله هدفًا لتخفيف الألم.

يوجد حتى الآن بعض الأسئلة التي لم نجب عليها حول كيف يمكن أن يكون لعامل النمو العصبي مثل هذه الوفرة من التأثيرات. بما أن ربط عامل النمو العصبي بمستقبله عند النهاية العصبية يثير التغيرات المرتبطة بالتحسس المحيطي، فما الذي يميز هذه الحصيلة عن تنشيط الإشارات الراجعة المذكورة أعلاه؟ والمسألة الأخرى

التي لم تحلّ بعد هي كيف يخرج عامل النمو العصبي من الحويصلة ويدخل إلى النواة؟ ومع ذلك، فإننا لسنا بحاجة إلى فهم جميع التفاصيل لإدراك أن عامل النمو العصبي يساهم مساهمة مهمة جدًّا في حدوث الألم المزمن.

(7)

مصادر الألم

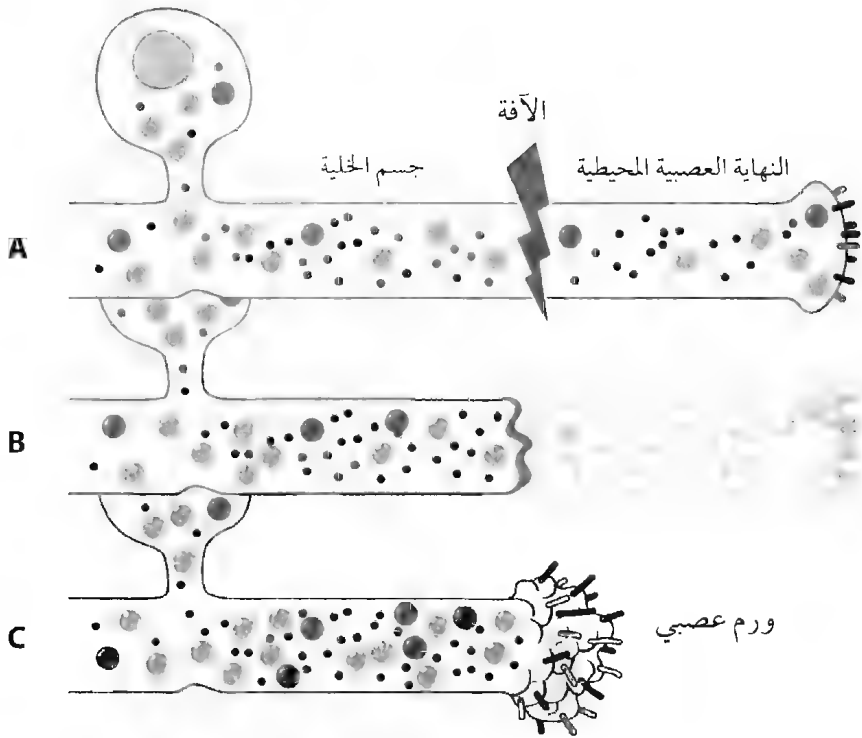
ألم الاعتلال العصبي والألم

لقد تعلمنا أن مدة الألم المدرك من الجروح الطفيفة أو الوخز أو الحروق تستمر من خلال مراحل الكمون طويلة الأمد (LTP) على امتداد ساعات إلى أيام. نعلم أيضًا أن الألم الناجم عن آفات أكثر خطورة يمكن أن يستمر لفترة أطول بسبب وجود إشارات إصابة منقولة راجعياً مثل إشارات عامل النمو العصبي NGF وكيناز البروتين G. سننظر الآن في الاستجابة لما يمكن اعتباره أخطر أنواع الإصابات، وهو النوع الذي يسبب ضرراً شديداً للعصب المحيطي. يمكن أن ينجم الضرر عن فقدان إمدادات الدم (نقص التروية) أو التهاب موضعي أو عوامل علاجية كيميائية أو قطع (تمزق) العصب. يطلق على الألم الناشئ عن تلف الأعصاب اسم ألم الاعتلال العصبي. في الحالات التي يتم فيها قطع العصب، تقطع جميع المحاور الواردة والصادرة داخل العصب، ويحدث فقدان كامل للإحساس وشلل حركي في المناطق التي كان يخدمها العصب

سابقًا. هذه إصابات مدمرة، وقد بُذلت جهود عديدة لاستعادة الوظيفة من خلال سد الفجوة بين نهايات العصب المقطوعة، ولكن للأسف دون نجاح كبير. بالإضافة إلى فقدان الوظيفة، غالبًا ما ينشأ الألم في النهاية المقطوعة لأن المحاور الطرفية لا تزال مرتبطة بجسم الخلية.

ولكن ما منشأ الألم؟ قد تبدو الإجابة متناقضة لأنه من الصعب فهم كيف يمكن أن ينشأ الألم إذا لم تكن الأعصاب متصلة بالجلد والعضلات. للبدء في الإجابة على السؤال، دعونا ندرس استجابة خلية عصبية مستقبلية للألم من الدرجة الأولى عند قطع النتوءات المحيطية (انظر الشكل 1.7). لفترة وجيزة جدًا بعد القطع، يتعرض الجزء الداخلي من المحور للبيئة الخارجية وتدخل شوارد الكالسيوم. ثم يغلق الغشاء، لكن المستوى المرتفع لشوارد الكالسيوم داخله سيثير شلالات إنزيمية تعاقبية تؤدي إلى تنشيط إنزيمات الكيناز. نتيجة لذلك، تنقل العديد من إشارات الإصابة، بما فيها كيناز البروتين G وعامل النمو العصبي NGF، بشكل راجعي إلى جسم الخلية وتثير الألم عبر المسار المعتاد. وتُعزز الإشارات الأخرى المنقولة راجعياً اصطناعاً هائلاً للمكونات في محاولة لتجديد المحور التالف. وتُصدّر جميع هذه المكونات المصطنعة حديثاً، بما فيها الكينازات وقنوات الشوارد والمستقبلات التي من شأنها أن تملأ النهاية العصبية بشكل طبيعي، إلى المحور الذي ينقلها إلى موقع الإصابة. عندما تصل هذه الموجة الهائلة من المكونات إلى نهاية

القطع، فإنها تسبب تورماً كبيراً يعرف باسم الورم العصبي (الشكل 1.7). بما أن غشاء الورم العصبي يحتوي على جميع المكونات التي من شأنها أن تؤدي عادة إلى إنتاج كمونات العمل استجابةً للآفة، فإن أي ضغط أو ظروف معاكسة يمكن أن تستثير هذه الكمونات التي سيتم تضخيمها عندئذٍ بواسطة فرط الاستثارة طويل الأمد وينتج منها شكل موجعٌ من ألم الاعتلال العصبي.



الشكل 1.7 تشكّل الورم العصبي. (أ) جزء من التواء المحيطي ونهاية خلية عصبية مستقبلية للألم من الدرجة الأولى. يمتلئ التواء بالبروتينات القابلة للذوبان (النقاط الصغيرة) والحويصلات (الدوائر) وتحتوي النهاية العصبية على مستقبلات على سطحها. (ب) تقطع الآفة التواء وتُغلق النهاية المقطوعة من المقطع المتصل بجسم الخلية على الفور بينما يبدأ المقطع في النهاية العصبية

في التفتت ويختفي في النهاية.(ب) تسبب الآفة زيادة في اصطناع البروتين والحوصلات في جسم الخلية عندما تبدأ الخلايا العصبية في استبدال الجزء المفقود. ولكن لا يوجد هدف وعندما تصل المكونات المصطنعة حديثاً إلى النهاية، فإنها تتسبب في انتفاخها، مما يشكل ورمًا عصبيًا. وتستجيب المستقبلات التي أدخلت حديثاً في الغشاء السطحي لسطح الورم العصبي لأي محفزات ضارة.

للإجابة على السؤال الآن بشأن مكان الشعور بالألم، دعونا نفكر في حالة متطرفة جدًا حينما يفقد شخصٌ ما ذراعه من المرفق. سوف تنتشر كمونات العمل الناشئة عن الأورام العصبية تحت الجلد عند نهاية الطرف المبتور على طول مسار حسّ الألم إلى المهاد والقشرة الحسية كالمعتاد، ولكن الدماغ سوف يدرك أن الألم يأتي من الساعد أو اليد التي لم تعد موجودة. علاوة على ذلك، يمكن أيضًا تنشيط الأورام العصبية التي تشكلت في نهايات العصبونات من الدرجة الأولى الحساسة للمس، وما إلى ذلك، وتفسّر أيضًا هذه الكمونات في الدماغ على أنها قادمة من الذراع أو اليد المفقودة.

وهذا ما يفسر شعور مبتوري الأطراف عمومًا بوجود خاتم في الإصبع على الرغم من أن الإصبع والذراع لم تعودا موجودتين. هذه الأحاسيس الوهمية هي من بين أكثر حالات الألم المستعصية شيوعًا وحتى الجراحة لإزالة الورم العصبي لا تقدم عادةً سوى راحة مؤقتة لمجرد أن ورمًا عصبيًا آخر سرعان ما يتشكل. وللأسف، فإن آلام الأطراف الوهمية تمثل مشكلة حادة على وجه الخصوص

بسبب العدد الكبير من الجنود والمدنيين الذين تعرضوا لأذى من هذا القنبيل خلال حربي العراق وأفغانستان.

لقد تمكنا من إلقاء نظرة ثاقبة مذهلة حول إدارة الدماغ للألم من خلال نهج مبدع لتخفيف أحاسيس الأطراف الوهمية. وتنصّ الفرضية على أن الدماغ يسيء تفسير مصدر الإحساس لأنه لا يدرك أن الطرف مفقود. والعالم راما شاندران من جامعة كاليفورنيا في سان دييغو، أظهر أن بوسعه تخفيف الألم لدى بعض المرضى باستخدام نظام المرايا بحيث عندما ينظر المريض إلى الذراع اليمنى المفقودة، على سبيل المثال، فإنه يرى الذراع اليسرى السليمة⁽¹⁾. إن آلية خداع الدماغ غير مفهومة تمامًا، ولكنها تضيء القدرة المذهلة للدماغ على التخفيف من آثار الصدمة. ولدينا الكثير مما نقوله حول هذا لاحقًا في الكتاب.

ما تشير إليه أحاسيس الأطراف الوهمية هو أن وجود هدف ليس ضروريًا. إذا فكرنا في هذا المفهوم بشكل أعمق، ندرك أن كمونات العمل التي تبدأ في أي نقطة على طول المسار الحسي الجسدي ستؤدي إلى الألم، وعندما يحدث هذا، يمكن أن يكون مدمرًا. لنفترض أن الخلايا العصبية المستقبلية للألم من الدرجة الثانية في الحبل الشوكي أو حتى الاحتمال الأسوأ، أن الدارات المستقبلية للألم في المهاد، تبدأ في العمل تلقائيًا. في كلتا الحالتين، سوف يثار حسّ الألم ويعزى إلى أي جزء كان ينشط في القزم الحسي، ولكن بالطبع لا تنشأ إشارات الألم من أي آفة في المحيط. وهذا ما يسمى

الألم المركزي لأنه ينشأ من نشاط الخلايا العصبية في الجهاز العصبي المركزي. يعد علاج الألم المركزي أمرًا صعبًا جدًا ويزداد صعوبة لأن دخول الأدوية إلى الحبل الشوكي أو الدماغ يعوقه وجود الحواجز الدموية/الدماعية، كما أن التدخلات الجراحية تنطوي على مخاطر عالية. ومن الأساليب المبتكرة في الحالات التي ينشأ فيها الألم من الخلايا العصبية المهادية النشطة بشكل شاذ استئصال الخلايا العصبية عن طريق إدخال مسبار صغير في المهاد. وبما أن الاستئصال يخفف الألم في بعض الأحيان فإنه يعزز فكرة أن الخلايا العصبية داخل المهاد تتوسط إدراك الألم.

الألم الالتهابي

عرفنا من خلال مناقشتنا لنموذج وخز الدبوس أن الألم الناتج من الإصابة يمكن أن ينتج من العوامل التي تتحرر من الخلايا المحرصة للالتهابات في الجهاز المناعي. تنجذب هذه الخلايا إلى موقع الإصابة وتكون مسؤولة عن الاحمرار والتورم والحرارة التي عادة ما تصاحب الإصابة، لا سيما تلك التي تسبب تلفًا واسعًا في الأنسجة. ولكن يمكن أن يثير الالتهاب أيضًا ألمًا شديدًا رغم عدم وجود ضرر مادي ملحوظ. نظرًا إلى أن العدوى الإنتانية يمكن أن تسبب تهديدًا للبقاء على قيد الحياة بقدر ما هي إصابة أو حرق، فمن المنطقي بالتأكيد من ناحية الغاية أنه بالإضافة إلى منع العدوى الإنتانية، سيتم استحضار الألم لتوعيتنا بوجود عامل معدٍ. نحتاج الآن إلى معرفة كيف يسبب الالتهاب الألم.

السيتوكينات

الاستجابة الالتهابية هي هجوم معقد ومنسق جداً مصمم لتدمير مسببات الأمراض وأيضاً لإزالة حطام الخلايا والأنسجة. ويحدث الأخير بشكل طبيعي عادةً بعد تمرين صارم لتسهيل إصلاح الأنسجة العضلية التالفة. يتميز الالتهاب بتجنيد الخلايا المناعية في المنطقة وإطلاق البروتينات الصغيرة المعروفة باسم السيتوكينات. يوجد عدد محيّر تقريباً من السيتوكينات، ولكن الجناة الرئيسيين في التسبب في الألم هم الإنترلوكينات (LI) $\beta 1$ -LI، $6-LI$ ، وعامل نخر الورم ألفا (α -FNT)⁽²⁾. يزيد ارتباط $\beta 1$ -LI من إنتاج المادة P- والإنزيم COX-2. ونعلم مسبقاً أنّ COX-2 يصطنع أنواع البروستاغلاندين التي تعزز الألم. السيتوكين $6-LI$ فريد من نوعه لأن المستويات المرتفعة من هذا السيتوكين ترتبط بالإجهاد، وتنشيط مراكز الدماغ التي تسبب القلق، والذي بدوره يؤدي أيضاً إلى تفاقم الألم. سنناقش هذا مرة أخرى في الفصل الثاني عشر. يعزز عامل نخر الورم ألفا من اصطناع نفسه، وكذلك اصطناع $\beta 1$ -LI، وعامل النمو العصبي NGF الموجود في كلّ مكان على ما يبدو. يؤدي ارتباط عامل نخر الورم ألفا $TNF-\alpha$ بمستقبلاته إلى زيادة حساسية منطقة الالتهاب ويزيد عامل النمو العصبي من عدد قنوات TRPV1، والتي تكون متاحة عندئذٍ من أجل أن تقوم العوامل الالتهابية الأخرى بتنشيطها. يتمثل التأثير التراكمي لجميع هذه الأحداث عند النهايات العصبية الموجودة في المحيط في توليد كمونات العمل في

الخلايا العصبية المستقبلية للألم من الدرجة الأولى والتي فور الوصول إلى المشبك في الجهاز العصبي المركزي تعزز تحرر الغلوتامات وتنشيط مستقبلات NMDA في الخلايا العصبية من الدرجة الثانية. يجب أن يبدو كل هذا مألوفاً لأننا ناقشنا هذا في الفصول السابقة. وبالتالي يبدو أنه حتى في حالة عدم وجود إصابة، يمكن للسيتوكينات أن تثير نفس الاستجابات وتنشط مسار حسّ الألم نفسه الذي سيؤدي إلى إدراك الألم في المهاد وإسناده عبر القزم الحسيّ. يمكن أن تؤدي الهجمة المناعية الشديدة جداً إلى «عاصفة السيتوكين» التي تغطي على أجهزة الجسم؛ وقد حدثت أخيراً لدى العديد من حالات الإصابة بكوفيد-19.

إنّ الالتهابات شائعة، وفي معظم الحالات يكون من السهل نسبياً تشخيص سبب الألم، مثل التهاب المفاصل أو داء السكري المتقدم أو الاعتلال العصبي التالي للإصابة بالهربس (الحلأ المنطقي)، أو نتيجة عدوى موضعية. ولكن في بعض الأحيان لا يكون مصدر الألم واضحاً على الإطلاق، وقد أثبت هذا لفترة طويلة أنه مشكلة كبيرة في علاج الألم. تنشأ المشكلة لأن الجهاز المناعي مكرس أيضاً لتدمير أي جسم «أجنبي». ولعل أبرز مثال على ذلك ما يحدث إذا تركت إسفنجة عن غير قصد بالقرب من العصب بعد العملية الجراحية. ستتعرض الإسفنجة لهجوم قوي من قبل الجهاز المناعي، ولكن السيتوكينات التي تتحرر سوف تتسلل إلى العصب وتتمكن من الوصول إلى داخل المحاور.

يحدث الألم لأن الغشاء الخارجي للمحاور يحتوي على العديد من نفس المستقبلات والقنوات الموجودة في نهاياتها الطرفية. نتيجة لذلك، سيؤدي ارتباط السيستوكينات بمستقبلاتها إلى استثارة كمونات عمل في موقع الالتهاب والتي تنتشر على طول المسار المستقبل للألم إلى المهاد والقشرة⁽³⁾ علاوة على ذلك، إذا كان العصب كبيراً، فيمكن تنشيط العديد من المحاور، وسيكون الألم مبرحاً. يطلق الأطباء على هذا الألم اسم «الألم الهاجر» لأنه لا ينشأ في النهايات العصبية في المحيط بل ينتج عن تنشيط المستقبلات على طول المحور⁽⁴⁾ ولكن أين موضع الشعور بالألم؟ الجواب هو أنه يُنظر إلى هذا الألم على أنه قادم من أهداف المحاور، مثل ألم الأطراف الوهمية. مثال ذلك الوضع الشائع نسبياً الذي يتمزق فيه القرص بين الفقرات، ويحرر محتوياته على الأعصاب القريبة. ونظراً إلى أن تلك المحتويات تعزل عادةً من قبل الجهاز المناعي، فإنها تتعرض لهجوم مما يتسبب في تنشيط غير مرغوب فيه للمحاور في الأعصاب. إذا كانت هذه المحاور تعصب الطرف السفلي، كما هو الحال في عرق النساء، فلن يتم الإبلاغ عن الألم على أنه قادم من موقع التمزق خارج العمود الفقري مباشرة، بل من الفخذ أو أسفل الساق أو حتى الكاحل. في الواقع، العديد من المكونات الموجودة في أجسادنا تعتبر أجنبية إذا وجدت في موقع لا تنتمي إليه. فخلايا الدم المنبعثة من الطحال الممزق، أو الإفرازات من غدة مريضة، التي تدخل الفراغات الخلالية ستولد استجابة مناعية مصحوبة بالألم في حال وجود عصب قريب. يمكن أن تحدث هذه

الحالات في أي مكان في الجسم. يمكننا الآن أن نقدر مدى صعوبة تحديد مصدر الألم.

الألم الحشوي

ركزت مناقشاتنا حتى الآن على المسارات التي تنقل المعلومات استجابةً للإصابة أو للالتهاب الذي يؤثر على الجسد، أي الجزء من الجسم الذي لا يشمل الأحشاء. يكون تشخيص أصل الألم أكثر صعوبة عند التعامل مع الألم الناشئ من القلب والرئتين والأعضاء الهضمية والغدد وما إلى ذلك. تذكر أن بنفيلد وراسموسن عرفا القزم الحشي بأنه الخريطة الجسدية الحسية على طول التلفيف ما بعد المركزي لكل نصف كرة مخية. ومن المثير للاهتمام أن الخريطة لا تحتوي على تمثيل للأحشاء⁽⁵⁾. نظرًا إلى أن القزم الحشي يعكس قدرتنا على إدراك الحواس، فإن غيابها عن الخريطة يشير إلى أن الدماغ ليس لديه طريقة ليكون على دراية بأعضائنا الداخلية. وهذا بالطبع يتعارض مع الحس السليم. لا يمكن لأحد أن يجادل في ألم التهاب الزائدة الدودية أو حركة حصى الكلى. يوجد بالفعل مسار للشعور بهذه الأنواع من الألم، وهو مسارٌ مهم لأن العديد من أنواع الألم المزمن مرتبطة بأعضائنا الداخلية. لتتعلم بعض المفاهيم العامة حول تعصيب الأحشاء.

وجهتا النظر العالميتان حول وظيفة الجهاز العصبي

صمم جهازنا العصبي بحيث يتلقى الدماغ معلومات حول أحداث تقع في العالم الخارجي عن طريق العصبونات الواردة المرتبطة بالرؤية واللمس والألم وما إلى ذلك. نعلم أيضًا أن الدماغ يقيم هذه المعلومات ويستجيب عن طريق العصبونات الحركية التي تنشط العضلات المناسبة. لكن المعلومات الواردة من العالم الداخلي الذي يتكون من القلب والرئتين والكبد والكلى والجهاز الهضمي فإنها تنقل عن طريق جهاز عصبي حشوي منفصل. ويتكون من مكونين واردين مخصصين لتقييم وظيفة أعضائنا الحشوية. يتكون الأول من العصبونات التي ترسل إشارات من الأحشاء إلى المراكز الموضعية في أسفل الدماغ. توفر هذه الإشارات معلومات تتعلق بحالة أعضائنا بحيث في كل لحظة، وبدون إدراكنا الواعي، تتم مراقبة معدل ضربات القلب وتدفق الدم والوظائف الأساسية الأخرى من قبل هذه الخلايا العصبية. نحن لسنا على دراية مباشرة بهذه المعلومات ببساطة لأن الدماغ ليس لديه دارات قادرة على معالجة هذه المعلومات وتحويلها إلى إحساس. ويحقق هذا الترتيب أقصى قدر من الكفاءة ويمكن أن يتكيف بسرعة مع الظروف. وثمة بعض الجدل حول ما إذا كان بوسعنا أن نكون على دراية غير مباشرة بأعمال أعضائنا الداخلية، كما تشير بعض الأدلة إلى أن مزاجنا يمكن أن يتأثر بالمعلومات المنقولة عبر هذه المؤثرات الحشوية. وبالتالي، تشكل هذه الخلايا العصبية نظامًا حسيًا داخليًا. تحدث الاستجابة لمدخلات الحس الداخلي عبر الجهاز العصبي الذاتي، والذي يتكون

فقط من عصبونات حركية. اعتمادًا على المدخلات، تقوم العصبونات الحركية بتسريع أو إبطاء ضربات القلب، وزيادة أو تقليل حركة الطعام المهضوم على طول القناة الهضمية، أو تعزيز الاستجابات عن طريق تنشيط الغدد لإطلاق الهرمونات و/ أو النواقل العصبية. هذا التصميم المبكر يعني أن الدماغ لا يحتاج إلى استخدام الدارات القيمة لرعاية وظائف التدبير المنزلي الروتينية⁽⁶⁾

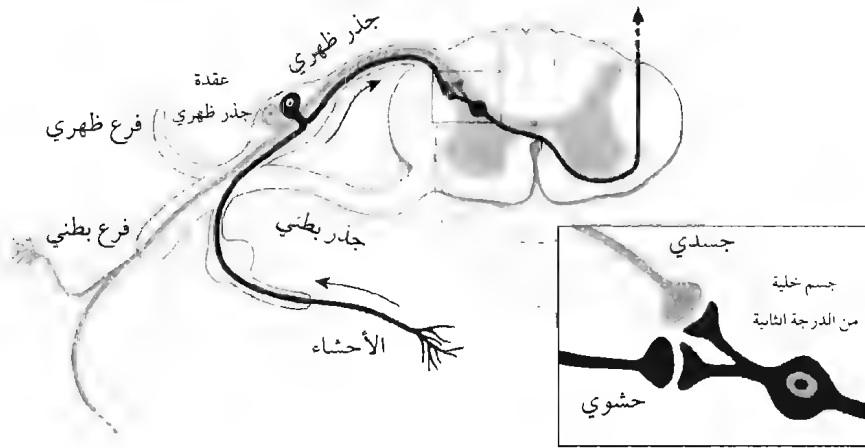
المكون الثاني الموجود في الجهاز العصبي الحشوي، والذي له صلة أكبر بنا، يتكون من الخلايا العصبية المستقبلية للألم من الدرجة الأولى التي ترسل إشارات من الأحشاء عندما يكون هناك خطأ ما. تترجم هذه الإشارات إلى ألم من خلال عملية غير مباشرة سنناقشها أدناه. وبالتالي، لدينا في الواقع جهازان عصبيان مختلفان متخصصان: نظام جسدي يتعامل مع العالم خارج أجسامنا ونظام حشوي ينظم عمل أعضائنا الداخلية وينبها عندما يكون العضو مهددًا. ضمن هذين النظامين المستقلين توجد حدود تفصل بين أراضيهما كما تفصل المسار المسؤول عن الألم الحشوي عن ذلك المسؤول عن الألم الجسدي. تُغطى الأحشاء بغشاء حشوي يتلامس مباشرة مع سطح كل عضو، وغشاء جداري يبطن التجاويف التي تحتوي على الأعضاء ويتلامس مباشرة مع السطح الداخلي للجسد. تنقل المعلومات المستقبلية للألم من الأغشية الجدارية بواسطة فروع الأعصاب الشوكية، في حين تنقل المعلومات من الهياكل المغلقة داخل الأغشية الحشوية بواسطة الأعصاب الحشوية.

الألم الحشوي يشير إلى أسبابه

عرفنا حالاً كيف ينقل الألم من الهياكل الجسدية إلى الدماغ؛ الآن نحن بحاجة إلى وصف كيف يتلقى الدماغ المعلومات حول وجود آفة في الأحشاء. من المثير للدهشة أن الإحساس الأساسي الذي يُدرك من الأحشاء هو الألم، باستثناء الجوع. لا يؤدي لمس الأعضاء الداخلية أو قطعها أو التلاعب بها بأي شكل آخر إلى الحصول على استجابة. علاوة على ذلك، فإن الألم الذي ينشأ عن الأحشاء لا يحدث إلا بسبب التهاب أو استجابة لتمدد، مثل حصي الكلى التي تمر على طول الحالب. لسوء الحظ، فإن معظم أشكال السرطان لا تسبب هذه الأنواع من الاضطراب وبالتالي يمكن أن تتطور دون ألم. من المدهش تمامًا أن نرى في مختبرات التشريح جثثًا من المتبرعين الذين كانوا في الخامسة والسبعين أو حتى الثمانين من العمر وقد امتلأت تجاويفهم الداخلية بالأورام التي نمت غالبًا على مدى سنوات عديدة دون أعراض.

يتم توصيل الألم من الأحشاء من قبل مجموعة فرعية من الخلايا العصبية المستقبلية للألم من الدرجة الأولى التي توجد أجسام خلاياها داخل العقد الجذرية الظهرية جنبًا إلى جنب مع جميع الخلايا العصبية المستقبلية للألم من الدرجة الأولى التي تعصب الجسم. تقع النهايات العصبية المحيطية لهذه العصبونات الحشوية على أعضائها المستهدفة وتسير التواءات المحيطية مبدئيًا عبر الأعصاب الحشوية التي تحتوي على المحاور الحركية للجهاز العصبي الذاتي (الشكل 2.7). وينضم

كل عصب حشوي إلى فرع أساسي بطني لعصب شوكي. عندما تصل التواءات المحيطية للعصبونات المستقبلية للألم من الدرجة الأولى إلى نقطة الاتصال هذه، فإنها تستمر داخل العصب الشوكي وتمر عبر الجذر الظهرى وتشكل نتوءاتها المركزية مشابهة على العصبونات من الدرجة الثانية في المنطقة الظهرية من الحبل الشوكي.



الشكل 2.7 المسار العام المستقبل للألم من الأحشاء. المحاور المحيطية للخلايا العصبية من الدرجة الأولى من الأحشاء تسير داخل العصب الحشوي (الذاتي) إلى فرع العصب الشوكي حيث ترافق المحاور المحيطية المستقبلية للألم من الدرجة الأولى القادمة من الأهداف الجسدية.

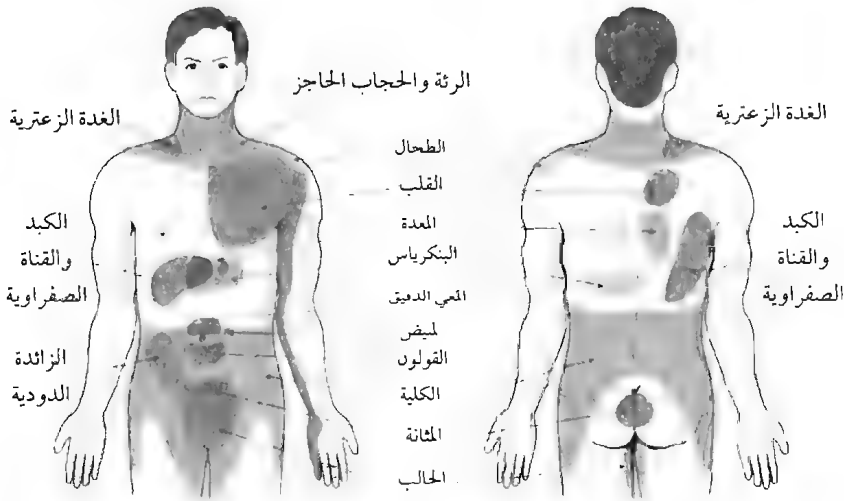
تمر كلتا المجموعتين من المحاور عبر الجذر الظهرى وتشكل نتوءاتها المركزية مشابهة على الخلايا العصبية من الدرجة الثانية. وفقاً للنظرية الحالية، يقع كلا المدخلين على نفس مجموعة الخلايا العصبية من الدرجة الثانية (المدرجة). وبالتالي، عندما تصعد الإشارات من الخلايا العصبية من الدرجة الثانية إلى المهاد والقشرة

الحسية، يتم تفسيرها من قبل الدماغ على أنها ناشئة من الهدف الجسدي، وليس من الأحشاء. وهكذا، يتم إحالة الألم.

لاحظ أن التواءات المركزية للخلايا العصبية المستقبلية للألم الحشوية تدخل الحبل الشوكي على نفس مستوى التواءات المركزية للخلايا العصبية المستقبلية للألم من الدرجة الأولى التي تعصب الجلد أو الأغشية الجدارية أو أي هدف آخر في المحيط. ما يحدث بعد ذلك ليس مؤكداً، ولكن التفسير المقبول هو أن التواءات المركزية لكل من الخلايا العصبية الجسدية من الدرجة الأولى والخلايا العصبية الحشوية من الدرجة الأولى تشكل مشابك عصبية على نفس الخلايا العصبية من الدرجة الثانية (الشكل 2.7). تصعد الإشارات من العصبونات من الدرجة الثانية إلى المهاد، الذي يتواصل مع القزم الحسي homunculus. ولكن نظراً إلى أن كمونات المحور من الخلايا العصبية من الدرجة الثانية في هذا المستوى من الحبل الشوكي تستجيب عادةً لآفة في الجلد، فإن الدماغ يخطئ في تفسير هذه الإشارات ويخصص الألم للهدف الجسدي⁽⁷⁾ بمعنى آخر، الألم الذي يجب أن يُدرك أنه قادم من القلب أو بعض الأعضاء الأخرى يُحال بدلاً من ذلك إلى الجسم على مستوى دخول العصب الشوكي⁽⁸⁾

يبدو هذا غريباً بعض الشيء، ويعقّد بالتأكيد جهود تشخيص مصدر الألم. لحسن الحظ، توجد خرائط توضح منطقة الجسد التي ينشأ عنها الألم من الأعضاء المختلفة (الشكل 3.7). ولفهم هذا الشكل من الإدراك السريري، يمكننا استخدام التهاب الزائدة

الدودية كمثال. تقع الزائدة الدودية في الربع الأيمن السفلي من البطن وتعصبها الأعصاب الحشوية التي تنضم إلى العصب الشوكي الصدري العاشر. عندما تعاني الزائدة الدودية من الالتهاب والتورم، تثار كمونات العمل وتنتشر داخل العصب الحشوي إلى العصب الشوكي الصدري العاشر ثم إلى المشبك على الخلايا العصبية من الدرجة الثانية عند مستوى العصب T10 من الحبل الشوكي. تقوم الخلايا العصبية المستقبلية للألم الخلايا والتي تنشّط نفس الخلايا العصبية من الدرجة الثانية، بتعصيب البنيات العصبية على طول الباحة الجلدية العاشرة، بما فيها السرة. وهكذا يتم إدراك أنّ الألم الناتج من المراحل الأولية من التهاب الزائدة الدودية قادم من منطقة السرة.



الشكل 3.7 خريطة توضح الموقع التقريبي للألم المحال من الآفة إلى الأحشاء

الآن، دعونا نفكر في ما يحدث إذا انفجرت الزائدة الدودية الملتهبة. ستولد المواد التي تتحرر من الزائدة الدودية التهاباً في الغشاء الجداري فوق الزائدة الدودية. سيؤدي ذلك إلى تنشيط التواءات المحيطية للخلايا العصبية المستقبلية للألم من الدرجة الأولى داخل الأعصاب الشوكية التي تعصب المنطقة، وستكون النتيجة الإحساس بالألم الذي يُدرك على أنه قادم من الجلد مباشرة فوق الزائدة الدودية. إنّ التحول في المنشأ المدرك للألم يعدّ من سمات التهاب الزائدة الدودية.

إن فكرة إحالة الألم لأن كلاً من الخلايا العصبية الجسدية والحشوية المستقبلية للألم تشكل مشابك على نفس الخلايا العصبية من الدرجة الثانية قد تكون فكرةً معقولة، ولكنها غير مكتملة لأنها لا تفسر حقيقة أن الألم الحشوي والجسدي يختلفان في جانبيين مهمين. وهكذا، يكون الألم المبدئي من التهاب الزائدة الدودية حشوياً ويشعر المريض به ثقيلًا ومنتشرًا. ولكن عندما تنفجر الزائدة الدودية يكون الألم جسدياً وحاداً وموضعيًا، كما هو حال أي ألم من الجلد.

والمفارقة الأكبر هو ما يحدث عندما يتمزق الطحال. يقع الطحال في المنطقة العلوية اليسرى من تجويف البطن، أسفل الحجاب الحاجز مباشرة، فأين يشعر المريض بالألم؟ الإجابة في الكتف اليسرى (الشكل 3.7). تتسرب خلايا الدم من التمزق إلى الفراغ المجاور حيث لا تنتمي، فيسارع الجهاز المناعي إلى مهاجمتها. تنتشر السيتوكينات المحرّضة للالتهابات التي تتحرر على الحجاب الحاجز وتبدأ بإثارة

كمونات العمل في عصبها الحجابي. يدخل العصب الحجابي الحبل الشوكي بنفس مستوى العصب الجسدي الذي يعصب الكتف. وبالتالي، عندما تقوم كمونات العمل من العصب الحجابي بتنشيط الخلايا العصبية من الدرجة الثانية، فإن الدماغ ينسب الألم إلى الكتف عن طريق الخطأ.

يمكننا الآن أن ندرك مدى صعوبة تحديد مصدر الألم لأنه يمكن أن يحدث بسبب إصابة أو التهاب، وقد يكون اعتلالاً عصبياً أو مركزياً، ويمكن إحالته من الأحشاء. سنتعلم في الفصل العاشر أيضاً أنه قد يكون له مصدر نفسي أيضاً. كما قلنا في المقدمة، الألم معقد!

إذ باستثناء الألم المركزي، يجب أن يكون واضحاً من كل ما ذكر حتى الآن أن علماء الأعصاب حددوا العديد من المكونات الجزيئية في المسار المغذي الأساسي لنقل معلومات الألم. وفي حين أن هذا الفهم يعدّ إنجازاً كبيراً، لكنه ليس سوى جزء من القصة؛ فقط أظهرت الدراسات الحديثة أن هذا المسار والألم يخضعان للتعديل من خلال الدارات العصبية الخارجية التي تنشأ في الدماغ. سنصف هذه الدوائر في الفصل التالي ونوضح كيف أنها وسعت فهمنا إلى حدّ كبير بشأن كيفية تأثر إدراك الألم بالأحداث الخارجية.

II

تعديل الألم عبر داراتٍ في الدماغ

(8)

التعديل الخارجي للألم المسارات النازلة

مقدمة: منظور جديد

ناقشت الفصول السابقة النظام الحسي الجسدي الذي يتكون من الخلايا العصبية من الدرجة الأولى والثانية في المسار المستقبل للألم والخلايا العصبية من الدرجة الثالثة في المهاد التي تصل إلى القزم الحسي في التلفيف ما بعد المركزي للقشرة الدماغية. يوفر هذا النظام معلومات حول الإصابة أو الآفة. ولسنوات عديدة، ركزت الجهود الرامية إلى تخفيف الألم على منع نقل هذه المعلومات على طول مساراتها. في حين أن الأحداث الجزئية التي تتكشف في النظام الحسي الجسدي تصف بشكل كافٍ الاستجابة الأولية لإصابة أو التهاب نموذجي، فإن التطورات الأخيرة في علم الأعصاب وعلم النفس أجبرتنا على إعادة تقييم ما يعنيه أن تكون متألمًا، أي الشعور بالألم الجسدي. لقد درسنا وتعلمنا من خلال التجربة أن الألم مجرد إحساس آخر مثل اللمس أو البصر، لكننا نعلم الآن أن هذا غير صحيح. في الواقع، النظام الحسي الجسدي مكون فقط من شبكة

عصبية واسعة في الدماغ. وتؤكد هذه الشبكة أن ما نختبره في النهاية على أنه مؤلم يتشكل من خلال التجارب الماضية والمزاج والظروف الحالية. وستكون كيفية حدوث ذلك موضوع عدة فصول لاحقة. إن تحديد وتوصيف الدارات في الدماغ التي تصنّف ما ندركه على أنه ألم له آثار كبيرة على علاج الألم المزمن، وسنبداً بتقديم مثال درامي جداً عن كيفية تحكم الدماغ في الألم.

الألم والظروف والمواد الأفيونية

كان التسكين الناجم عن الإجهاد ظاهرة موثقة جيداً خلال الحرب العالمية الأولى، عندما تجاهل الجنود الذين يعانون من جروح خطيرة آلامهم من أجل الهروب من الخطر. في الواقع، لم يكونوا يتجاهلون الألم؛ بل لم يكونوا على دراية بالألم. الوعي هو أحد التعقيدات التي يتعين علينا مواجهتها لاحقاً. ومع ذلك، اتضح من تجارب الجنود أن الألم ليس استجابةً تلقائيةً للإصابة. كان يُعتقد في الأصل أن التسكين الناجم عن الإجهاد يحدث فقط عندما يكون تجاهل الإصابة ضرورياً للبقاء على قيد الحياة، وفي حين أن هذا منطقي، فإن البقاء على قيد الحياة ليس السبب الوحيد. يوجد العديد من التقارير عن العمال الذين تعرضوا لإصابات خطيرة من جراء حوادث مهنية ولا يتذكرون أنهم عانوا من أي ألم فوري. أحد الرجال نشر ثلاثة من أصابعه ولم يدرك ما فعله حتى رأى الدم. ذكرنا سابقاً أن تلك المشابك العصبية هي مواقع للتنظيم، وسنتعلم

الآن أنّ كلّ هذه التأثيرات ناتجة من مسارات خارجية تغير فعالية المشابك العصبية بين العصبونات من الدرجة الأولى والثانية.

البحث عن المواد الأفيونية الذاتية

استند أحد تفسيرات التسكين الناجم عن الإجهاد إلى فكرة أن الجسم لديه آلية داخلية للتعامل مع الألم. وكان البروفيسور هانز كوسترليتز من المؤيدين الرئيسيين لهذه الفرضية في جامعة أبردين، إسكتلندا، في الستينيات. إذ كان على دراية جيدة بتقارير الحرب، ووضع تلك المعلومات جنبًا إلى جنب مع الخصائص المسكنة المعروفة للمورفين للافتراض أن المواد الأفيونية كانت تحاكي مادة مصنوعة في الجسم يمكن أن تخفف الألم. أطلق على هذا المركب الداخلي الافتراضي اسم «الإندورفين»، وهو اختصار لعبارة «المورفين داخل الجسم». وشكلت هذه الصلة البسيطة ولكن المنطقية ملحمة رائعة في تاريخ علاج الألم⁽¹⁾

إنّ افتراض وجود الإندورفين كان فكرةً جديدة ومثيرة للاهتمام، في حين أن إثبات وجوده أصعب بكثير ويتطلب نهجين مختلفين تمامًا. حيث يتطلب النهج الأول محاولة عزل الإندورفين المفترض وكان العاملون في مختبر كوسترليتز محظوظين بصحة افتراض أن المركب سيكون موجودًا في الدماغ. كما كانوا محظوظين لأنهم أجروا اختبارًا يمكن استخدامه لتحري وجود المركب. يسبب المورفين الإمساك عن طريق كبح الحركات الحويّة المعوية

ويمكن إثبات ذلك مباشرة في المختبر باستخدام الجزء اللفائفي من أمعاء خنزير غينيا المعزولة، وهي المنطقة الطرفية من الأمعاء الدقيقة. كانت الفكرة هي استثارة التمعج (الحركات الحوية)، وإضافة مركب الاختبار، ومراقبة ما إذا كان يمنع الانقباضات التمعجية بطريقة قابلة للعكس. وخاصية قابلية الانعكاس مهمة لأنه كان من المحتمل أن تتسبب العديد من المركبات في تلف أو موت العضلات المسؤولة عن الحركة. كان أفضل مصدر للإندورفين هو دماغ الخنزير بسبب إمكانية الحصول عليه بكميات كبيرة من مسلخ محلي. كان البروتوكول ينص على مجانسة الدماغ، وتقسيم المتجانس إلى أجزاء بناءً على معايير معينة، ثم اختبار كل جزء باستخدام مقايضة تمعج اللفائفي. وقد أسندت هذه المهمة الشاقة إلى جون هيوز، ومن المؤكد أن نجاحها في نهاية المطاف كان بفضل مثابرتة. من المؤكد أن الحظ كان له دور واضح لأن المركب موجود ولكن يمكن أن يتحطم أثناء استخلاصه⁽²⁾. وجد هيوز أن الجزء القابل للذوبان يحاكي آثار المورفين على اللفائفي، لكنه يحتوي على العديد من البروتينات والمركبات الأخرى، وكان عزل العامل المحدد صعباً جداً.

في هذه الأثناء، كانت المجموعات البحثية في الولايات المتحدة تدرس التركيب الجزيئي للمشابك العصبية. لم يُعرف الكثير عن هذه البنية في الستينيات وأوائل السبعينيات. ومع ذلك، توقع كوسترليتز وآخرون أن الإندورفين يمنع الألم عن طريق تعديل

الوظيفة المشبكية، وتلك فكرة بسيطة ذات عواقب عميقة. لقد ناقشنا حالاً كيف تبدأ الناقلات العصبية في تحقيق نتيجة من خلال الارتباط بمستقبلات نوعية جداً مدمجة في غشاء هدفها. إذا كان كوسترليتز وزملاؤه على صواب، فإن المشابك العصبية يجب أن يكون لديها مستقبل يتعرف على الإندورفين. واتضح أن هذا كان وقتاً مناسباً لاستكشاف هذه الإمكانية وكانت العديد من المختبرات حول العالم تسعى للعثور على هذه المستقبلات. كان تركيب المورفين معروفاً، وكذلك الأمر بالنسبة إلى عددٍ من المشتقات مثل النالوكسون، الحاصر القوي جداً للمواد الأفيونية. ويرتبط النالوكسون بالمستقبل الافتراضي على نحو أكثر إحكاماً من المواد الأفيونية ذاتية المنشأ، وهذا الارتباط مهم لأن من الممكن استخدامه للتحقق من أن الاستجابة هي في الواقع بسبب المواد الأفيونية ذاتية المنشأ⁽³⁾ وكذلك كانت العمليات المطورة حديثاً مهمة لاصطناع المركبات الموصوفة بالتريتيوم (H 3)، وهو نظير مشع للهيدروجين. وهكذا، يمكن الكشف عن الارتباط عبر تتبع النشاط الإشعاعي، وبالتالي تجنب الحاجة إلى إجراء الآلاف من الاختبارات الشاقة. في عام 1973، أضاف كانديس بيرت وسولمون سنايدر في كلية جونز هوبكنز مركب H 3 - نالوكسون إلى متجانس أنسجة الدماغ. تم بعد ذلك فصل الخليط المتجانس إلى أجزاء، وعبر تتبع انتشار نالوكسون H 3، حددوا أحد مستقبلات المورفين وأطلق عليه اختصاراً μ (تلفظ مو من كلمة مورفين)، في جزء الغشاء. تعتبر هذه النتيجة عموماً أول تحديد لمستقبلات

الإندورفين في الدماغ، على الرغم من أنه كان في الواقع ثالث مستقبل يتم العثور عليه، بعد المستقبل دلتا (δ) في قناة الأسهر vas deferens عند الفئران، ومستقبل K (كابا) الذي يتميز بخصائصه الدوائية⁽⁴⁾ عُثر على مستقبلات الكابا والدلتا لاحقاً في الدماغ، ما غير بشكل كبير التفكير في الإندورفين المفرد لأن من المحتمل الآن أن يكون هناك أكثر من واحد. أثبتت هذه النظرية في عام 1975 عندما نشر كوسترليتز وزملاؤه اكتشافهم بأن الدماغ يحتوي على اثنين من المركبات الشبيهة بالإندورفين والتي أطلقوا عليها الإنكيفالين (ENK). ولكن لم تكن هذه المركبات بروتينات بل خماسي ببتيدات تتكون من خمسة أحماض أمينية: ميت-إنكيفالين (Tyr Gly Phe Met) وليو-إنكيفالين (- Tyr Gly Phe Leu). كان العثور على الإنكيفالين في الدماغ علامة فارقة في فهم حس الألم. ولكن لم تكن الإنكيفالينات وحدها، إذ سرعان ما أظهرت دراسات أخرى أنها كانت واحدة فقط من ثلاث فئات من الجزيئات ذات الخصائص الشبيهة بالإندورفين. والاثنان الآخران هما مطابقات الإندورفين الأصيل والدينورفين. وهكذا، انتهى البحث عن الإندورفين بالعثور على ثلاث فئات من الإندورفينات وثلاثة مستقبلات. والتحدي التالي هو تحديد مكان المستقبلات في الدماغ.

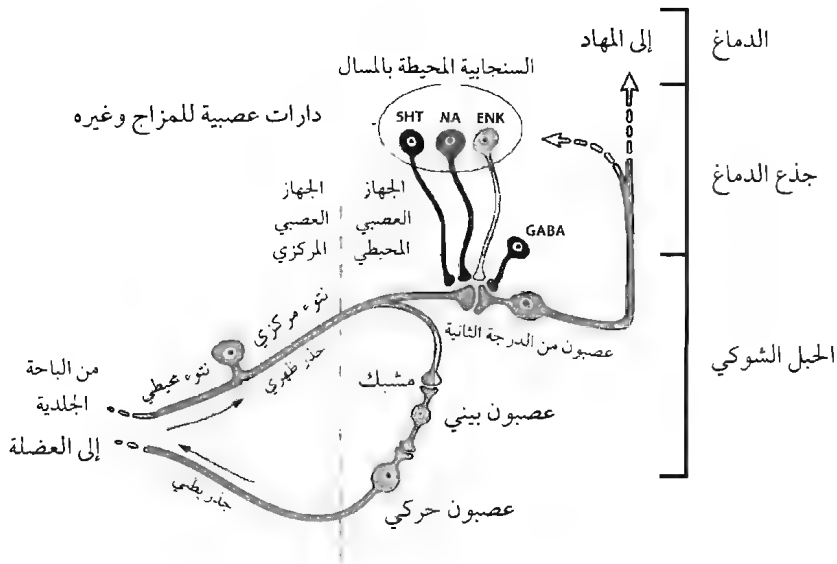
توزع المستقبلات الأفيونية

مرة أخرى، تستخدم الربيطات الموسومة بالتريتيوم H 3 بشكل جيد من خلال اعتماد إجراء جديد يُعرف باسم التصوير الشعاعي الذاتي. في الأساس، يمكن تحديد توزع المستقبلات الأفيونية عن طريق تعريض مقطع رقيق من أنسجة المخ أولاً لربيطة مشعة، 3 H-نالوكسون على سبيل المثال، والذي من شأنه أن يرتبط بقوة وخصوصية بالمستقبل في الأنسجة. ثم طلي المقطع النسيجي بمستحلب يتحول إلى اللون الأسود بوجود النشاط الإشعاعي، بقدر ما يتحول الفيلم إلى اللون الأسود استجابة للضوء. بعد فترة الحضانة، يتم تعقيم المناطق التي تحتوي على الربيطة الموسومة بالتريتيوم H 3 - المرتبطة بالمستقبل ويمكن تمييزها بسهولة عن المناطق المحيطة. كانت النتائج مذهلة جدًا حيث عثر الباحثون على مستقبلات ميو أفيونية المفعول في الخلايا العصبية في المنطقة الظهرية من الحبل الشوكي، والتي نعرف أنها موقع المشابك بين الخلايا العصبية المستقبلية للألم من الدرجة الأولى والثانية، وفي مجموعة من الخلايا العصبية في الدماغ المتوسط الذي يتألف من بنية تعرف باسم السنجابية المحيطة بالمسال (PAG)⁽⁵⁾ وكان لهذه النتيجة الأخيرة أهمية خاصة لأن الدراسات أظهرت أن التحفيز الكهربائي للسنجابية المحيطة بالمسال PAG يمكن أن يقلل من الألم دون التدخل في حواس اللمس أو الضغط أو درجة الحرارة. في الواقع، كان التأثير المضاد لحسّ الألم قويًا جدًا إلى درجة أنه كان

من الممكن إجراء عملية جراحية على فأر واع تمامًا دون التسبب في إجهاد الحيوان. أخيرًا، أظهرت التجارب اللاحقة أنه يمكن منع التسكين عن طريق حقن النالوكسون، حاصر مستقبلات مو_μ.

وقدمت هذه النتائج مجتمعة أدلة دامغة على أن الإندورفينات ذاتية المنشأ ومستقبلاتها تشكل نظامًا متأصلًا مسؤولًا عن وقف الألم في ظل ظروف الصدمة الشديدة. كما جعلوا السنجابية المحيطة بالمسال مركزًا أساسيًا لإدراك الألم⁽⁶⁾. مكتبة سُر من قرأ

من منظور تشريحي عصبي، فإن التفسير الأضعف للبيانات هو أن بعض محاور الخلايا العصبية المستقبلية للألم من الدرجة الثانية في الحبل الشوكي تشكل مسارًا تصاعديًا ينتهي على الخلايا العصبية في السنجابية المحيطة بالمسال (الشكل 1.8). ولا ينشط هذا المسار إلا بعد إصابة شديدة أو رضحية تثير سيلاً من كمونات العمل. تنتشر هذه الكمونات على طول هذا المسار لتحفيز الخلايا العصبية في السنجابية المحيطة بالمسال التي تحتوي على الإنكيفالين. ثم تهبط كمونات العمل المستثارة في هذه الخلايا العصبية على طول محاورها إلى القرن الظهري للنخاع الشوكي حيث تعزز تحرر الإنكيفالينات، وبالتالي تمنع النقل المشبكي بين الخلايا العصبية من الدرجة الأولى والثانية. وبعبارة أخرى، فإن التسكين الناجم عن الإجهاد بعد التعرض لإصابة خطيرة يحدث لأن الصدمة تحث على تحرر الإنكيفالينات التي تمنع إشارات المستقبلة لحسّ الألم من المحيط (الشكل 1.8).



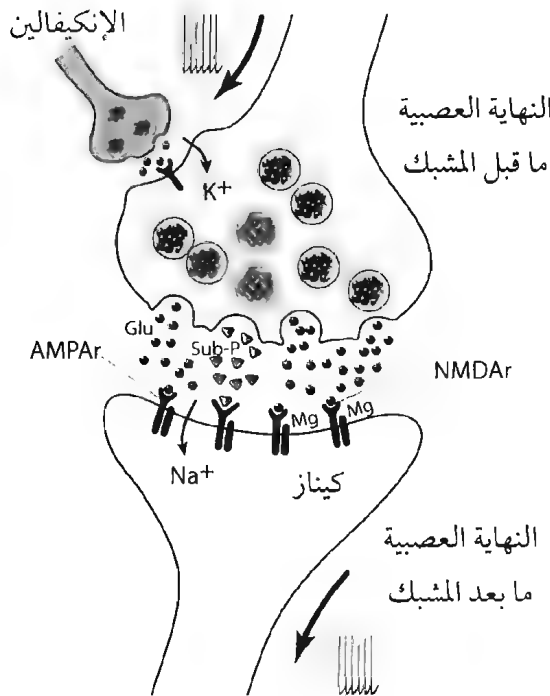
الشكل 1.8 مسارات نازلة من السنجاوية المحيطة بالمسال إلى المشبك بين الخلايا العصبية المستقبلية للألم من الدرجة الأولى والثانية في الحبل الشوكي. يؤدي تحرر الإنكيفالين الدماغى إلى التسكين عن طريق منع نقل الإشارات المستقبلية للألم. وتنشط عصبونات الإنكيفالين عبر مسار تصاعدي على صورة فرع من محاور العصبونات من الدرجة الثانية إلى المهاد (الخطوط المنقطعة). كما أن المسارات النازلة من العصبونات التي تحتوي على السيروتونين (5HT) والنورادرينالين (NA) وحمض غاما أمينوبوتيريك (GABA) تعمل أيضًا على تعديل المشبك. مسار السيروتونين 5HT غير مباشر. لاحظ أن السنجاوية المحيطة بالمسال تتلقى أيضًا مدخلات من الدارات العصبية في الدماغ.

وهذا مذهل! علاوة على ذلك، كان هذا أول مؤشر على كيفية تأثير العصبونات في الدماغ على إدراك الألم. ولكن هذا يمثل فقط بداية القصة لأن هناك العديد من المسارات الأخرى من السنجاوية المحيطة بالمسال التي تغير أيضًا إدراك الألم.

من النتائج العملية لهذه الدراسات أن الأطباء في الثمانينيات زرعوا مضخات صغيرة تحت الجلد لحقن المورفين مباشرة في الفراغ حول الحبل الشوكي. انتشر بعض المورفين في المنطقة الظهرية من الحبل الشوكي ووفر الراحة من أنواع معينة من الألم المزمن. وكان هذا تدبيرًا جذريًا، حيث أصبحت المواد الأفيونية الطريقة المفضلة لعلاج الألم بعد الجراحة وأنواع كثيرة من الألم المستمر. وتستخدم المضخات الأكثر تطورًا اليوم، ولكن المشكلة كانت، ولا تزال، في أن الاستعمال المزمن للمواد الأفيونية يقترن دائمًا بطيف واسع من الآثار الجانبية. تشمل التأثيرات الفورية: النشوة والهلوسة والنعاس والإمساك وضيق التنفس الخطير المحتمل. والأخطر من ذلك هو تطور «التحمل» في نهاية المطاف، مما يعني أنه يتطلب جرعة أكبر من الدواء لتحقيق نفس المستوى من التسكين أو النشوة، مما يؤدي بالطبع إلى تفاقم الأعراض الأخرى. وأشارت النتائج المبكرة التي تفيد بأن المستقبلات الأفيونية موجودة في الأوعية الدموية إلى أنها لا تقتصر على السنجابية المحيطة بالمسالك والحبل الشوكي. في الواقع، سرعان ما كشفت الدراسات القائمة على تصوير الشعاع الذاتي أن مستقبلات المواد الأفيونية تنتشر على نطاق واسع في جميع أنحاء الدماغ. إن تعطيل هذه الأنظمة بسبب تعاطي المواد الأفيونية المزمن يفسر تمامًا المظاهر الجسدية للإدمان التي ذكرناها.

آلية العمل في الحبل الشوكي

لفهم كيف أن تحرر الإنكيفالينات في الحبل الشوكي يخفف الألم، نحتاج إلى دراسة موقع ووظيفة المستقبلات الأفيونية. تشبه البنية العامة لهذه المستقبلات بنية المستقبلات الأخرى التي ناقشناها وتتكون من منطقة خارج الخلية تحتوي على موقع الارتباط، وسبع حلقات حلزونية عبر الغشاء، ونهاية داخل الخلية. الأهم من ذلك أن المستقبلات موقعة على النهاية العصبية قبل المشبكية للعصبونات المستقبلية للألم من الدرجة الأولى (الشكل 2.8).



الشكل 2.8 محاور عصبونات الإنكيفالين تنتهي في مشبك مع النهاية قبل المشبكية للعصبونات المستقبلية للألم من الدرجة الأولى. عند تنشيط عصبونات الإنكيفالين في السنجاوية المحيطة بالمسال استجابة لآفة رضحية،

يتحرر الإنكيفالين. ويرتبط بمستقبله مما يؤدي إلى تدفق شوارد البوتاسيوم الذي يمنع تحرر الغلوتامات والمادة P- ويمنع تنشيط الخلايا العصبية من الدرجة الثانية.

عندما تصل كمونات العمل التي تنتشر على طول المحاور من السنجابية المحيطة بالمسال إلى المشبك على النهاية العصبية قبل المشبكية، تتحرر الإنكيفالينات في الشق. وترتبط بموقع التعرف عليها على المستقبل مو، مما يثير تغييراً توافقياً في الجزء داخل الخلوي من المستقبل في النهاية قبل المشبكية فتتنشط الكينازات وتعطي تأثيرين اثنين من التأثيرات الأساسية.

أولاً، تفتح قنوات البوتاسيوم مما يسبب فرط استقطاب النهاية العصبية ويجعلها مقاومة لكمونات العمل القادمة من المحيط.

ثانياً، تمنع تحرر شوارد الكالسيوم في النهاية العصبية، والذي نعلم أنه ضروري لحشد الحويصلات المشبكية. النتيجة النهائية هي عدم إطلاق الغلوتامات أو المادة P، وعدم تنشيط أي من مستقبلات AMPA أو NMDA على غشاء ما بعد المشبك، وتأثير مسكن قوي. كل هذا منطقي تماماً مما تعلمناه عن الدور الأساسي للمشبك بين العصبونات من الدرجة الأولى والثانية عند استقبال حسّ الألم.

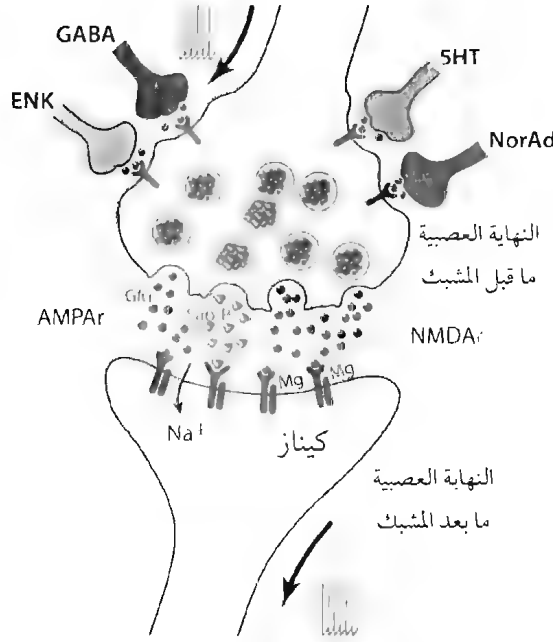
المسارات النازلة: حمض غاما أمينوبوتيريك

لوضع كل ما سبق في إطار متماسك، دعونا نتذكر أن التوصيف الجزيئي للكمون طويل الأمد LTP وفرط الاستثارة طويل الأمد LTH كان يعدّ تقدماً مذهلاً في فهمنا للألم وتعزيز البحث عن المسكنات التي من شأنها أن تستهدف المكونات الجوهرية للمسار. ولكن مع اكتشاف نظام الإندورفين، أصبح من الواضح أن إدراك الألم يتأثر أيضًا بمسار خارجي، والذي يمكن أن يوفر أهدافاً إضافية للتدخلات الدوائية من الناحية النظرية. ومن المثير للدهشة أن الناحية النظرية باتت عملية بسرعة إبان اكتشاف أن الأدوية المضادة للقلق مثل الفاليوم لها خصائص مضادة لحس الألم. واعتبر هذا دليلاً على أن المسار الدماغي لم يكن وحده، بل هناك مسارات ناقل عصبي خارجية أخرى تؤثر على الألم. علاوة على ذلك، لم تكن هذه المسارات جزءاً من نظام استقبال حسّ الألم بل كانت مرتبطة بالمزاج ووظائف الدماغ العليا (الشكلان 1.8 و 2.8).

يستهدف الفاليوم المسارات التي تستخدم حمض غاما أمينوبوتيريك (غابا GABA) ناقلاً عصبياً لها. يتوزع غابا GABA على نطاق واسع في الدماغ والحبل الشوكي، لكن وظيفته تختلف بشكل واضح عن النواقل العصبية الأخرى لأنه لا يستثير هدف ما بعد المشبك بل يقلل أو يمنع النقل المشبكي⁽⁷⁾. بدت فكرة أن الدماغ يحتوي على ناقل عصبي مثبّط غريبة لأول مرة حتى اكتشف الباحثون أن إحدى وظائف غابا هي منع المشابك العصبية من

تحرير النواقل بشكل مفرط. وهكذا، عندما يتناقص نشاط غابا، فإن الخلايا العصبية في الدماغ تحرر نواقل أكثر مما ينبغي، مما قد يؤدي إلى القلق والإجهاد وزيادة معدل ضربات القلب وارتفاع ضغط الدم ومجموعة من المشاكل الأخرى والقلق على وجه الخصوص يعزز الألم. من الواضح أن الحفاظ على المستوى الأمثل من أداء غابا يمثل تحديًا للأطباء وصناعة المستحضرات الصيدلانية.

وقد عثر على عصبونات غابائية الفعل GABAergic في مناطق القرن الظهري التي نعرف أنها مهمة لنقل نبضات الألم. وكما نتوقع، تشكل محاور هذه الخلايا العصبية مشبكًا عصبيًا على النهاية ما قبل المشبكية للعصبونات المستقبلية للألم من الدرجة الأولى (الشكل 3.8). يوجد نوعان من مستقبلات غابا، A و B، ولكن النوع A هو الموجود في غشاء النهاية العصبية⁽⁸⁾ يحتوي على خمس وحدات فرعية، يحتوي كل منها على العديد من المناطق العابرة للغشاء وقطاع خارجي طويل جدًا يحتوي على مواقع للتعرف على غابا. يمكن أن تجتمع الوحدات الفرعية في مجموعات مختلفة لتشكيل مستقبل وظيفي له قناة مركزية تنظم دخول شوارد الكلور (Cl^-). لاحظ الشحنة السلبية: عندما يرتبط غابا بموقع التعرف الخاص به على مستقبله، تفتح القناة وتدخل شوارد الكلور وتسبب فرط استقطاب النهاية العصبية عبر جعلها أكثر سلبية. هذا يقلل من احتمال أن تكون كمونات العمل التي تصل من موقع الآفة قادرة على إزالة الاستقطاب من النهاية العصبية كي تتحرر الغلوتامات.



الشكل 3.8 لقد ناقشنا حالاً وظيفة نظام الإنكيفالين ENK. هنا نرى مسارات نازلة أخرى تعذل الألم. تشكل المحاور من العصبونات التي تحتوي على السيروتونين (5HT) أو النورادرينالين (NorA) أو حمض غاما أمينوبوتيريك (GABA) مشابك عصبية مع النهاية العصبية قبل المشبكية للعصبونات المستقبلية للألم من الدرجة الأولى. يؤدي تحفيز هذه العصبونات إلى تحرير الناقل العصبي الخاص بها، وبالتالي تعديل تحرير الغلوتامات والمادة P - والتأثير على الاتصال مع الخلايا العصبية من الدرجة الثانية في مسار استقبال حسّ الألم.

بعبارة أخرى، يتم تثبيط أو تعديل مسار استقبال حسّ الألم بناءً على مستوى غابا. إن المرض أو الاعتلال الذي يقلل من مستويات غابا GABA في الحبل الشوكي يسمح بمزيد من النشاط المشبكي بين الخلايا العصبية من الدرجة الأولى والثانية وقد يساهم

في فرط التألم. والأدوية مثل بريغابالين (ليريكا) مهمة لأنها تزيد من مستويات غابا، وبالتالي تعزز آثاره⁽⁹⁾. ولكن يجب أن نتذكر أن وظيفة الناقل غابا ومستقبله هي منع فرط النشاط المشبكي. وبالتالي، ليس من الواضح ما إذا كان رفع مستويات الناقل غابا GABA بشكل مصطنع سيمنع بشكل كبير النقل المشبكي استجابةً للآفة. وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على عقار ليريكا Lyrica لعلاج بعض أنواع الألم فقط؛ وثبت أنه من الصعب إيجاد تركيب لمسكنات غابا فعالة حقًا للعلاج الروتيني للألم. إذ من العوائق الرئيسية لذلك الآثار الجانبية المرافقة مثل: الدوخة والتخدير بسبب تنشيط مستقبلات غابا في الدماغ، ومعظمها لا يشارك في إدراك الألم.

المسارات النازلة:

السيروتونين والنورادرينالين

يمكن للمرء أن يتصور أن وجود كلٍّ من المسارات الأفيونية ومسارات غابا GABA كمُعدّلات خارجية للمسار المستقبل للألم سيكون كافيًا لمراعاة جميع الطرق التي يمكن أن يتأثر بها إدراك الألم بالظروف الخارجية.

لكن الطبيعة تحبّ الإسراف، خاصة فيما يتعلق بالوظائف الأساسية، إذ يوجد مساران نازلان إضافيان نحتاج إلى مناقشتها لأنها هدفان مهمان للمعالجة الدوائية للألم. يتكون المسار النازل

الأول من العصبونات التي تحتوي على الناقل العصبي السيروتونين (يسمى أيضا -5 هيدروكسي تريبتامين أو 5HT) ويتكون الآخر من العصبونات التي تحتوي على الناقل العصبي نورأدرينالين (أو نورإبينفرين). نعلم أن هذه الناقلات العصبية مهمة لأن الأطباء وجدوا أن مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات التي تستهدف هذه المسارات يمكن أن تخفف أنواعًا معينة من الألم.

تستقر أجسام كل من الخلايا العصبية النورادرينية والسيروتونينية في مراكز تقع في الدماغ، وأظهرت الدراسات أن هذه المراكز تتلقى مدخلات من الدارات المسؤولة عن الخوف والقلق والعواطف الأخرى. ترتبط الخلايا العصبية النورادرينية على وجه الخصوص بالقدرة على الحفاظ على الانتباه، وسيكون هذا مهمًا في فصل لاحق. تهبط المحاور من كل من الخلايا العصبية المصلية والنورادرينية وتشكل النهايات ما قبل المشبكية على النهاية العصبية ما قبل المشبكية للعصبونات المستقبلية للألم من الدرجة الأولى (الشكل 3.8). يحدث الفعل المضاد لاستقبال حسّ الألم في المسار النورادرينالي عندما تتسبب كمونات العمل التي تصل إلى النهاية العصبية قبل المشبكية في تحرر النورادرينالين في الشق المشبكي. يرتبط النورادرينالين بمستقبلات ألفا-الأدرينالية في غشاء النهاية العصبية قبل المشبكية، مما يؤدي إلى تنشيط العوامل التي تثبط القنوات قبل المشبكية لشوارد الكالسيوم الخاضعة لفرق الكمون. نظرًا إلى أن شوارد الكالسيوم ضرورية لحشد الحويصلات المشبكية

لتحرير الغلوتامات، فإن هذا يمنع تنشيط العصبونات من الدرجة الثانية ولا ترسل إشارات إلى المهادر. إن دور السيروتونين أكثر تعقيداً لأن هناك على الأقل اثني عشر مستقبلاً مختلفاً للسيروتونين 5HT والتي يمكنها أن تؤثر على معالجة الألم. ما يبدو مؤكداً هو أن إطلاق السيروتونين في القرن الظهري يقلل أيضاً من الاتصال بين الخلايا العصبية المستقبلية للألم من الدرجة الأولى والثانية.

تعزير إطلاق النورادرينالين والسيروتونين 5HT

توفر هذه الأوصاف إطاراً أساسياً لفهم كيف يمكن أن يكون لذين الناقلين العصبيين تأثيرات مضادة لحسّ الألم. الواقع أكثر تعقيداً لأنّ كلاً من المسارات السيروتونينية والنورادرينية تشكل مشابك أيضاً على العصبونات الأخرى في القرن الظهري والتي قد تثبط النقل العصبي بطرق أخرى.

ومع ذلك، فإن الحقيقة المهمة الوحيدة التي يجب أن تبقى نصب أعيننا هي أنه بغض النظر عن هذه التعقيدات، أثبتت مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات التي تؤثر على هذه المسارات أنها مفيدة في تخفيف أنواع معينة من الألم.

تعمل هذه الأدوية بطريقتين. أولاً، نعلم من التجربة أن الألم المديد يسبب القلق الذي يمكن أن يؤدي بدوره إلى حالة اكتئاب تدريجية مصحوبة بازدياد حسّ الألم. وهكذا، مثل محفزات GABA، يمكن لمضادات الاكتئاب تخفيف الألم من خلال تخفيف الاكتئاب.

ولكن يستغرق الأمر ربما أسابيع أو أشهرًا قبل تخفيف الاكتئاب، في حين أن بعض مضادات الاكتئاب يمكن أن تخفف الألم في غضون أيام. ويشير التباين في التوقيت إلى وجود تأثير مسكن يختلف عن التأثير المضاد للاكتئاب، مما دفع إلى بذل جهود لتوصيف الآليات المسؤولة عن التسكين على حدة.

يتم التحكم في فعالية الناقل العصبي من خلال المدة التي يوجد فيها في الشق المشبكي بتركيز عالٍ بما يكفي لتنشيط مستقبله. وبما أن هناك أدلة جيدة على أن المستويات المرتفعة لبعض الناقلات العصبية لها آثار مفيدة، فمن المهم تحديد العمليات التي تنظم مصير الناقل العصبي في الشق المشبكي. بعضها يتحلل ببساطة بسبب إنزيم محدد، ولكن هناك عمليتان أكثر أهمية سريريًا تقللان من مستويات النورادرينالين والسيروتونين 5HT. تتضمن العملية الأولى إزالتها من الشق بواسطة الأنظمة التي تعيد نقل كل ناقل عصبي إلى النهاية العصبية ما قبل المشبك. تمنع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات آلية الارتشاف هذه، وبالتالي تحافظ على مستوى فعال من النورادرينالين والسيروتونين 5HT في الشق المشبكي لفترة أطول. ومن النتائج المفاجئة إلى حد ما أن الارتشاف محجوب أيضًا من قبل المكونات الموجودة في الماريجوانا (القنب الهندي)؛ سنتطرق إلى المزيد بشأن هذا في الفصل التالي.

وتنطوي العملية الثانية على مصير الناقل العصبي بمجرد ارتشافه. حيث يعاد تعبئة بعضه في الحويصلات لتحريره لاحقًا

وتدمر الإنزيمات المعروفة باسم مونوأمين أكسيداز البعض الآخر. وبالتالي، فإن الأدوية المعروفة باسم مثبطات المونو أمين أكسيداز (MAO) تمنع تحطم السيروتونين والنورادرينالين بحيث يتوفر المزيد لإعادة إطلاقه في الشق المشبكي. وتعدّ مثبطات المونو أمين أكسيداز مفيدة في تخفيف الأعراض المرتبطة بالاكتئاب، مثل الحزن أو القلق، ولكن وجد أيضًا أنها فعالة لعلاج بعض أنواع الألم المزمن. ولكن، كما نتوقع، لها آثار جانبية خطيرة، أهمها متلازمة الانسحاب عند التوقف عن تناولها، وتستخدم الآن فقط عندما تثبت مضادات الاكتئاب الأخرى عدم فعاليتها.

على الرغم من أن مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات يمكن أن تخفف بعض الألم، فإن الاكتشاف المذهل كان معرفة أن ناقل السيروتونين مختلفٌ عن ناقل النورادرينالين، الأمر الذي ساعد في اصطناع أدوية منعت بشكل انتقائي ارتشاف السيروتونين⁽¹⁰⁾. كانت مثبطات إعادة ارتشاف السيروتونين الانتقائية (SSRIs) هذه (ومنها البروزاك وليكسابرو وباكسيل وزولوفت) ناجحة جدًا كمحسنات للمزاج وسرعان ما تبعتها مثبطات إعادة ارتشاف النورادرينالين (NRIs) مثل ريبوكستين. ولكن، كان الاكتشاف النهائي الأهم هو تطوير مثبطات إعادة ارتشاف السيروتونين والنورادرينالين (SNRIs). وكان الدولوكسيتين أول عقار مثبط مزدوج توافق عليه إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لعلاج الألم الناجم عن اعتلال الأعصاب السكري، وأظهرت مراجعة لمختلف المسكنات ذات الصلة أن

مشبطات إعادة ارتشاف السيروتونين والنورادرينالين SNRIs لديها أفضل فعالية مسكنة ضد الألم الناجم عن متلازمة الألم الليفي العضلي والتهاب المفصل التنكسي. نظرًا إلى عدم فعالية أي من هذه الأدوية في تخفيف الألم عمومًا، فإنها تعتبر مواد مساعدة تستخدم بالمشاركة مع علاجات أخرى. ولسوء الحظ، إن زيادة تطوير هذه المسكنات التي تعمل على إعادة الارتشاف أعاقها حقيقة أن استجابة أنظمة المستقبلات تختلف فيما يبدو باختلاف نوع ومدة الألم وطريقة تناول الدواء. بالإضافة إلى ذلك، فإن لهذه الأدوية فعالية محدودة في علاج أنواع أخرى من الألم المزمن.

وبات واضحًا الآن أنّ ادعاءنا بأن الألم هو الإحساس الأكثر تعقيدًا ما عاد من قبيل المبالغة. ناقشنا في الفصول السابقة أهمية الجهاز الحسي الجسدي في معالجة المعلومات الواردة من الآفة. وتعلمنا الآن أن هذا الجهاز ليس سوى جزء من القصة لأنه لا يعمل في عزلة عن غيره بل يتأثر بشكل كبير بالمسارات التي يمكن أن تعدل الألم عن طريق إطلاق الإندورفينات والناقل غابا GABA، وغيرها. تعمل هذه النواقل العصبية على ضبط انتقال نبضات الألم عبر المشبك بين العصبونات من الدرجة الأولى والثانية. علاوة على أنها لا تعمل في الوقت نفسه، بل كلّ منها يعمل على تخفيف الألم الناشئ من مصدر معين. وبالتالي، فإن نظام الإندورفين يمنع الألم الناشئ بعد الإصابات الخطيرة، ويمنع غابا فرط التنشيط استجابةً للإصابات العادية، ويحدّ السيروتونين والنورادرينالين

من الألم من أجل «تحسين» المزاج. وهذا التحسين مهمٌ جدًا لأنه يربط السيطرة على الألم بالمراكز في الدماغ التي تنظم المزاج والقلق والانتباه. وهذا لا يتيح المجال لتفسير أن الألم ذاتيٌ وحسب بل، وكما سنرى في الفصول اللاحقة، لقد قادَ إلى تحديد الشبكات العصبية في الدماغ المسؤولة عن هذه المدخلات إلى اكتشاف العديد من النهج غير الدوائية لعلاج الألم. وهذا لا يقلل من أهمية تطوير المسكنات الجديدة، وفي الفصل التالي سنناقش العديد من الأهداف الواعدة ووصف العقبات العلمية والروتينية التي يجب التخلص منها لطرح عقار مسكن في الأسواق.

(9) تخفيف الألم النهج الدوائي

تطوير العقاقير

يستغرق التطوير الناجح لمسكن قوي وانتقائي سنوات، وهو أمر مكلفٌ جدًّا ومحفوفٌ بالصعوبات والتحديات. تتطلب العملية اتباع خطوات متعددة ومعايير صارمة تحدد الدواء المحتمل ترشيحه للانتقال به إلى المستوى التالي. وثمة عدد قليل جدًّا من المركبات التي تبدأ مراحل التطوير لتصبح في النهاية عقاقير متاحة للناس. سنناقش أولاً عدة نهج لتحديد هدف محتمل لتطوير العقاقير، ثم سنصف حجم المشاكل التي يجب التغلب عليها بغرض تفسير الصعوبات والكلفة الباهظة لابتكار دواء ناجع لعلاج الألم المزمن وطرحه في السوق.

اختيار الهدف: الأفيون ولحاء الصفصاف

الخطوة الحاسمة عند تطوير المسكن تتمثل أولاً في تحديد الجزيء المستهدف الذي ييسر بتخفيف الألم. استفادت الاكتشافات الأولى

من خيرات الطبيعة، وجدير بالذكر أن العديد من المسكنات الأكثر فعالية اليوم عُرِفَت في العصور القديمة، وإن كانت في شكلها البدائي الخام. عرف اليونانيون والمصريون القدماء الخصائص المسكنة في البذور غير الناضجة لنبات الخشخاش المنوم، Papaver somniferum. واستُخدمت الوصفات والإكسيرات المصنوعة من مستخلصات بذور الخشخاش على نطاق واسع منذ قرون⁽¹⁾، غير أن إمكاناتها الحقيقية لم تتحقق إلا عندما أدى التقدم في الكيمياء إلى تنقية المكون النشط، وهو المورفين الأفيوني. سمي المورفين على اسم مورفيوس، إله النوم عند اليونان، بسبب قدرته على تخريض الشعور بالنعاس. وأنتج المورفين صناعيًا أول مرة عام 1825 من قبل شركة في ألمانيا؛ تطورت مع الزمن لتصبح شركة ميرك Merck، شركة الأدوية العالمية العملاقة. وبمجرد تحديد العامل الفعال، كانت الخطوة التالية هي أن يقوم الكيميائيون باصطناع المشتقات بحثًا عن أشكال أكثر فعالية للعقار. فاشتقّ من المورفين: الكوديين والأوكسيكودون والفتانيل، واشتقّ من الكوكايين: البروكايين والليدوكايين ومجموعة من المسكنات الأخرى⁽²⁾

كان مستخلص لحاء الصفصاف أحد البدائل للأفيون في بعض الثقافات القديمة، وفي عام 1820، تمكن العلماء من تحديد العنصر الفعال وهو حمض الساليسيليك.

بعد أربعين عامًا، نجحوا في إنتاج حمض الساليسيليك بكميات كبيرة، ولكن ثبت أنه مخيب للآمال لأن الشكل النقي منه تسبب

في الإسهال والقيء. فأعقب ذلك بحث عن بدائل، حيث وجد فيليكس هوفمان من شركة باير في ألمانيا في أواخر عام 1890، أن حمض الأسيتيل ساليسيليك هو الخيار الأفضل. وجرى تسويقه تحت الاسم التجاري أسبرين Aspirin، الذي أصبح المسكن الأكثر استخدامًا في العالم.

وهكذا تأسست شركتان ضخمتان للمستحضرات الصيدلانية من خلال الاستفادة من العلاجات القديمة للألم، جزئيًا على الأقل. استند النهج الموصوف أعلاه إلى أدلة تجريبية تفيد بأن الأدوية المستخرجة من الإكسيرات والوصفات كانت فعالة، ولكن لم يكن معروفًا كيف ينتج الدواء في الواقع هذا الأثر المسكن، وهذا الفهم غير الكامل أعاق القدرة على صقل الدواء لزيادة فعاليته وتقليل آثاره الجانبية. فالأسبرين، على سبيل المثال، يمكن أن يهيج المعدة، واستغرق الأمر وقتًا طويلاً بعد تصنيع الأسبرين لاكتشاف أنه يثبط إنزيم سيكلو أوكسيجيناز (كوكس COX)، الذي عرفنا من مناقشة سابقة أنه يحول حمض الأراكيدونيك إلى طلائع البروستاغلاندين. وهذه الأخيرة من أهم الوسطاء في العملية الالتهابية والألم الناتج منها والحمى وتمدد الشرايين. توسع الشرايين في الرأس يسبب الألم. أصبح الأسبرين ومثبطات كوكس الأخرى مثل الإيبوبروفين والنابروكسين من أكثر المسكنات مبيعًا لتسكين الصداع وكانت تعرف مجتمعة باسم الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية (NSAIDs). تحتوي مضادات الالتهاب غير الستيرويدية على عيب

رئيسي واحد: نظرًا إلى أن بعض البروستاغلاندينات تحمي الجهاز الهضمي من الحمض، يمكن أن يؤدي تثبيط إنزيم كوكس إلى تهيج بطانة المعدة وربما يؤدي الاستخدام المتكرر إلى القرحة. في عام 1988، اكتشف العلماء في جامعة بريغهام يونغ إنزيم سيكلوأكسجيناز آخر أو كوكس 2، COX-2. على عكس إنزيم سيكلوأكسجيناز الأصلي (الآن كوكس 1-) موجود بشكل تأسيسي في الخلايا فإن كوكس-2 موجود في المقام الأول في الخلايا المشاركة في الالتهاب وتزيد مستوياته بوجود العوامل الالتهابية مثل السيتوكينات. علاوة على ذلك، ينتج كوكس 1- وكوكس 2- البروستاغلاندينات بخصائص مختلفة. يحمي كوكس 1- الجهاز الهضمي من هجوم الأحماض، بينما ينتج كوكس 2- البروستاغلاندينات المشاركة في الألم والحمى والالتهاب. ومن المهم الانتباه إلى أن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية تثبط كلاً من كوكس 1- وكوكس 2-. من الواضح أنه سيكون من المجزي الحصول على مثبط انتقائي لكوكس 2-، وكان هذا ممكناً لأن الإنزيمات تختلف من حيث البنية. بعد ثلاث سنوات من اكتشافه، جرى اصطناع مثبط كوكس 2- انتقائي من قبل مجموعة سيرل في مونسنتو وتم تسويقه في النهاية من قبل شركة فايزر تحت الاسم التجاري سيليبريكس، وهو مضاد التهاب غير ستيرويدي انتقائي، في حين أن الأسبرين والأدوية المماثلة هي مضادات التهاب غير ستيرويدية غير انتقائية. من خلال حصر كوكس 2- بشكل انتقائي، يخفف سيليبريكس الألم الناشئ عن حالات مثل التهاب المفاصل دون تعريض المعدة للخطر. وتوضح هذه القصة نقطتين:

أولاً، يصبح تطوير عقار فعال أبسط بكثير إذا كان الهدف معروفاً، وكانت هذه المعرفة مسؤولة إلى حد كبير عن بدايات صناعة الأدوية. ثانياً، كما كان الحال مع كوكس 2-، يقوم العلماء العاملون في البحوث الأساسية في مختبرات الجامعة بتحديد العديد من الأهداف. وبما أن تمويل هذا العمل يأتي إلى حد كبير من مؤسسة المعاهد الوطنية للصحة أو المؤسسة الوطنية للعلوم، وهي وكالات حكومية، فإن الكثير من كلفة العمل الأساسي لتطوير الأدوية يدفعه قطاع المستحضرات الصيدلانية ولكن من خلال دولارات الضرائب.

الماريجوانا

ثمّة مصدر طبيعي آخر لمسكنات الألم يستخلص من النباتات المزهرة في جنس القنب. تُستخدم الزهور أو أوراق القنب الهندي المجففة، والمعروفة باسم الماريجوانا، منذ عدة قرون لخصائصها المهلوسة والمسببة للنشوة والمضادة للتشنج والمسكنة للألم⁽³⁾ ويبدو أن مستخلصات نبات الماريجوانا فعالة على وجه الخصوص لتخفيف الآلام العصبية والالتهابية ولكن يرافقها مجموعة متنوعة من الآثار الجانبية غير المرغوب فيها⁽⁴⁾ كانت محاولات تحديد العوامل المسؤولة عن التسكين محدودة في الولايات المتحدة لأن الماريجوانا كانت تعتبر من المواد التي يساء استخدامها مثل المخدرات. ورفعت القيود جزئياً في التسعينيات وأظهرت البحوث فيما بعد أن الماريجوانا مصدر واعد لأهداف جديدة لتطوير الأدوية لعلاج جميع أنواع الألم.

تحتوي الماريجوانا على أكثر من مئة مركب مختلف (الكانابينويد)، ولكن العديد من آثارها السلوكية الأكثر وضوحًا يمكن أن تعزى إلى دلتا 9 - - تترا - هيدرو - كانابينول، المعروف باسم THC. يخفف مركب رباعي هيدرو كانابينول THC الألم عن طريق ربط اثنين من المستقبلات، CB1 و CB2. وكلاهما من البروتينات النموذجية العابرة للغشاء عبر سبعة التفافات تتوسط نقل الإشارة. لقد ناقشنا مستقبلات مماثلة في الفصول السابقة. يتوزع المستقبل CB1 على نطاق واسع في جميع أنحاء الجهاز العصبي في حين يتموضع المستقبل CB2 في المحيط بالدرجة الأولى. لكن الأهم من ذلك أن الباحثين عثروا على المستقبل CB1 على الخلايا العصبية في السنجابية المحيطة بالمسال (PAG)، والعقد الجذرية الظهرية، وفي المناطق الظهرية من الحبل الشوكي التي تتلقى مدخلات من الخلايا العصبية المستقبلية للألم من الدرجة الأولى. كما عثر على تراكيز أقل منها في المهاد. نظرًا إلى أن هذه كلها عقد رئيسية في معالجة المعلومات المستقبلية لحسّ الألم، فمن الواضح أن مستقبلات الكانابينويد CB1 لها دور مهم في تنظيم الألم. ومن التطورات المهمة في فهمنا لوظيفة مستقبل CB1 اكتشاف أنانداميد⁽⁵⁾، أول ربيطة داخلية لهذا المستقبل والنظير الإندو كانابيني لرباعي هيدرو كانابينول THC.

تُنظم مستقبلات الكانابينويد CB1 وظيفة الخلايا العصبية الغابائية GABAergic، ولكن يُعتقد أيضًا أنها تمارس تأثيرًا مسكنًا في المشبك بين الخلايا العصبية من الدرجة الأولى والثانية في المنطقة

الظهرية من الحبل الشوكي. وهذا أمر غير عادي لأن أنانداميد يصطنع في النهاية العصبية للعصبونات ما بعد المشبكية استجابة لتدفق شوارد الكالسيوم. وهكذا، يقترن اصطناعه مباشرة بتنشيط الخلايا العصبية من الدرجة الثانية بواسطة الغلوتامات بعد الإصابة. يحرر الأنانداميد المصطنع حديثاً في الشق المشبكي حيث يرتبط بمستقبلات الكانابينويد CB1 على غشاء النهاية العصبية قبل المشبكية. يُعرف هذا الاتصال من النهاية العصبية بعد المشبكية إلى النهاية العصبية قبل المشبكية باسم الإشارات الراجعة. يؤدي الارتباط بالمستقبل إلى تغيير توافقي نمطي ينتج منه تثبيط قنوات الكالسيوم الخاضعة لفرق الكمون. نحن نعلم أن هذا سيكبح تحرر الغلوتامات ويمنع تنشيط الخلايا العصبية من الدرجة الثانية. وبالتالي فإن أنانداميد يمنع نقل المعلومات المستقبلية للألم عن طريق الآليات المستخدمة من قبل الناقل غابا والمواد الأفيونية والنواقل الأخرى المرتبطة بالنظم النازلة التي ناقشناها سابقاً. وبما أن الأنانداميد يقلل من فعالية الغلوتامات في تنشيط الخلايا العصبية من الدرجة الثانية، فإنه يؤثر أيضاً على مظهر الكمون طويل الأمد LTP ونعلم أن هذا يمكن أن يكون له عواقب طويلة الأمد. تتم إزالة الأنانداميد من الشق المشبكي بواسطة نظام نقل عالي الألفة ويتحلل بواسطة إنزيم هيدرولاز أميد الأحماض الدهنية.

في حين أن فهم وظيفة نظام (CB1 - أنانداميد) في مسار استقبال الألم مهم، فإن السؤال هو ما إذا كان يتضمن أي أهداف تناسب

تطوير المسكنات. حتى الآن، لا يوجد دليل على أن دور مستقبل الكانابينويد CB1 في استقبال حسّ الألم يختلف عن وظيفته في أي مكان آخر في الدماغ. وبالتالي، فإن أي علاج يزيد من فعالية المستقبل سيؤدي إلى الآثار الجانبية غير المرغوب فيها نفسها التي يسببها رباعي هيدروكانابينول THC. ولكن ثمة جانب مضيء حيث أبلغ عن وجود أنواع فرعية من مستقبلات الكانابينويد CB1، وإذا كان أحدها مرتبطاً باستقبال الألم بالتحديد، فقد يكون هدفًا ممتازًا لتطوير المسكنات⁽⁶⁾

تخفف الماريجوانا أيضًا الألم عبر مستقبلات الكانابينويد CB2 في المحيط⁽⁷⁾ تتموضع هذه المستقبلات في المقام الأول على الخلايا في الجهاز المناعي وعلى الخلايا التي تتوسط الاستجابة الالتهابية للآفة. وتبدو الدراسات حتى الآن مشجعة لأنها تظهر أن تحفيز مستقبلات الكانابينويد CB2 لا ينتج منه آثار نفسية أو آثار جانبية ضارة أخرى⁽⁸⁾ تنشّط المستقبلات بواسطة الأنانداميد، وهناك فهم جيد إلى حدّ معقول لكيفية عمل هذا التنشيط على الحدّ من الألم الالتهابي بعد الإصابة. نحن نعلم أن الإصابة ستؤدي إلى إطلاق الأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP وعوامل أخرى، والتي سيرتبط بعضها بمستقبلات في نهاية العصبون المستقبل للألم. يتسبب هذا الارتباط في تدفق شوارد الكالسيوم مما يولّد كمونات عمل وينشط في الوقت نفسه الإنزيمات التي تصنع الأنانداميد. ثم يحرّر الأنانداميد في الفراغ البيني حيث يرتبط بالمستقبل CB2 على الخلايا الالتهابية

في موقع الإصابة. وتعدّ هذه الخطوة حاسمة لأن الارتباط يؤدي إلى عملية نقل الإشارة التي تثبط تحرر السيستوكينات المحرّضة على الالتهابات وعوامل أخرى من هذه الخلايا. يرتبط الأنانداميد أيضًا بمستقبلات الكانابينويد CB2 على الكريات البيضاء، مما يقلل من هجرتها إلى موقع الآفة. وهكذا، فإن الأحداث الناجمة عن الارتباط بالمستقبل CB2 تؤثر في المصدرين الرئيسيين للألم الالتهابي.

يقدم أنانداميد مساهمة إضافية في التسكين في المحيط من خلال الارتباط بمستقبل TRPV1. لقد تعلمنا سابقًا أن تنشيط TRPV1 بعد الإصابة يؤدي إلى توليد كمونات عمل تساهم في نقل معلومات الألم. ولكن نعلم أيضًا أن TRPV1 يمكن تعطيله بسرعة من خلال الوجود المستمر للربيطات، وبالتالي فإن وجود الأنانداميد يمكن أن يساهم في هذا التعطيل. من المثير للاهتمام ملاحظة أن الأنانداميد يُعطّل بواسطة كوكس-2. وبالتالي، يجب أن تزداد مستويات الأنانداميد استجابةً لمثبطات كوكس-2، مما يعزز من تأثيراتها المضادة لحس الألم.

حتى من خلال هذا الوصف الموجز نسبيًا، من الواضح أنه ستكون هناك العديد من المزايا لتطوير الأدوية التي إما تنشط مستقبل CB2 أو تعزز اصطناع الأنانداميد أو تمنع تحلله. في الوقت الحاضر، يبدو أن منع تحلله واعدّ جدًّا لأن مثبطات إنزيم هيدرولاز أميد الحموض الدهنية (FAAH) الذي يحطّم الأنانداميد لها تأثيرات مسكنة قوية على الألم الالتهابي.

كذلك يعدّ الكانابيديول (CBD) مكوناً آخر من مكونات الماريجوانا الذي يتلقى الكثير من الاهتمام لأنه أيضاً ينطوي على فعالية مسكنة ومضادة للالتهابات ولكن دون التأثيرات النفسية لـ THC. يتمتع الكانابيديول بمجموعة متنوعة بشكل ملحوظ من التأثيرات. تشير الدراسات إلى أنه حاصر لنشاط مستقبلات الكانابينويد CB1 وCB2 التي من شأنها أن تقلل من فعالية THC وفعالية الأنانداميد. ومع ذلك، فإنه يحدّ أيضاً من إشارات الألم من خلال المساعدة في إزالة حساسية قناة TRPV1 ومن خلال منع تحلل الأنانداميد بواسطة إنزيم هيدرولاز أميد الحموض الدهنية FAAH. والأهم هنا هو الدليل على أن الكانابيديول يمنع امتصاص النورادرينالين والدوبامين والسيروتونين وغابا في النهاية العصبية قبل المشبكية. ونعلم من الفصل الثامن أن الحفاظ على مستويات هذه النواقل العصبية سيحدّ من النقل المشبكي عند المشبك بين العصبونات من الدرجة الأولى والثانية. لا بدّ من مزيد من البحث، ولكن إذا كان الكانابيديول يمنع بالفعل ارتشاف هذه النواقل العصبية، فيمكن له عندئذٍ أن يحل محل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومثبطات إعادة ارتشاف السيروتونين/ النورأدرينالين. تسوّق تركيبة الكانابيديول المتوفرة حالياً في كندا تحت الاسم التجاري ساتيفيكس Sativex، والذي يُستخدم حالياً علاجاً مساعداً لتخفيف آلام الأعصاب لدى المرضى البالغين الذين يعانون من آلام متوسطة إلى شديدة بسبب السرطان المتقدم.

تحقق الدراسات في مجال التأثيرات المسكنة لمستقبل CB2 والكا-نابيديول تقدماً، ولكن لا يزال هناك العديد من الكانابينويدات الداخلية الأخرى التي تتعرف على مستقبلات الكانابينويد / CB1 CB2 والعديد من المركبات الأخرى في الماريجوانا التي علينا التحري عنها. سيكون هناك اهتمام خاص بالآثار الجانبية لأن نظام الكانابينويد ينظم العديد من العمليات في الجسم التي لم نناقشها هنا. وثمة مسألة أخرى هي نوعية مختلف مستحضرات القنب (الكانابينويدات) التي أصبحت متاحة. ومع ذلك، وبالنظر إلى ما نعرفه حتى الآن، من الواضح أن الماريجوانا واعدة جداً كمصدر لأهداف علاج الألم.

التسلسل الهرمي الداخلي لتسكين الألم

يمكن تنظيم الألم من خلال تحرير النواقل العصبية الداخلية عند المشابك العصبية بين العصبونات المستقبلية للألم من الدرجة الأولى والثانية. ولكن ما ضرورة وجود العديد من النواقل العصبية؟

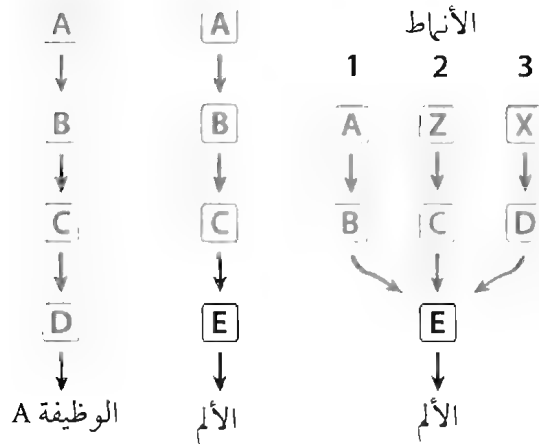
الجواب هو أن كل ناقل منها مهياً لتنظيم مستوى معين من الألم. وهكذا، تمنع المواد الأفيونية الألم الذي قد ينتج من إصابة شديدة، ويقلل النورادرينالين والسيروتونين من الألم استجابة لتغيرات المزاج، ويحدّ غابا من أنواع الألم الأكثر شيوعاً من خلال منع التحرر المفرط عند المشبك. ما زلنا غير متأكدين من وظيفة أنانداميد، النظير الداخلي لـ THC رباعي هيدروكانابينول، لكنه يمكن أن يمنع الألم

بلا شك. ومن الأمثلة الجيدة على ذلك «النشوة» التي يشعر بها العدائون الذين يضغطون على أجسادهم لتحقيق هدف ما. سيكون لدينا الكثير لنقوله عن هذا في الفصل العاشر. من الفوائد المهمة جدًا من كلّ هذا البحث إدراك أن الدواء المسكن الذي يمنع وظيفة ناقل واحد فقط من النواقل العصبية لن يخفف جميع أنواع الألم. حتى المواد الأفيونية غير فعالة ضد أنواع معينة من الألم المستعصي.

الجزئيات داخلية المنشأ في مسار مستقبل الألم

من الأهداف المحتملة الأخرى لتطوير الدواء الكيناز والقنوات والمستقبلات في مسار استقبال حس الألم الذي يساهم في الشعور بالألم. ولكن كيف يمكن للمرء أن يقرر أيًا منها سيكون هدفًا مناسبًا؟ والمقصود بكلمة «مناسب» في هذا السياق وجود جزئيء غير موزع على نطاق واسع بين الخلايا في الجسم. لا تمتلك الطبيعة عددًا غير محدود من الخيارات في تنظيم العديد من الوظائف اللازمة للحياة. وبالتالي، فإن العديد من الإنزيمات والقنوات الشاردية تستخدم في خلايا ذات وظائف مختلفة. فمثلاً، تحتوي خلايا الكبد على العديد من الكينازات نفسها التي توجد لدى الخلايا العصبية. وحتى بين الخلايا العصبية هناك فائض. لنفترض مثلاً أن قناة الصوديوم في العصبون أتولد كمونات عمل تؤدي إلى الألم، في حين أن هذه القناة نفسها في العصبون تولد كمونات عمل تنتقل على طول مسار مختلف تمامًا مع نتيجة لا علاقة لها بالألم.

من الواضح أن هذه القناة لن تكون هدفًا مناسبًا لأن أي عقار يثبط هذه القناة سيتداخل مع كلا المسارين. وثمة اعتبارات أخرى أيضًا. يَصور الشكل 1.9 حالة يكون فيه الشلال الجزئي المكون من أربع خطوات ضروريًا لأداء وظيفة مهمة في معظم الخلايا ولكنها تتوسط الألم في الخلايا العصبية المستقبلية للألم. يمكننا أن نرى أن الدواء الذي يثبط الخطوة من A إلى B سيكون مسكنًا فعالاً، لكنه سيمنع أيضًا هذه الوظيفة في جميع الخلايا الأخرى. وبالتالي، فإن النهج الأمثل هو حظر الخطوة من A لأنها حصرية بالنسبة إلى الخلايا العصبية. حالة أخرى تظهر عندما ينشأ الألم من أسباب مختلفة. هنا سيمنع تثبيط A أو Z أو X نوعًا معينًا من الألم، بينما سيمنع تثبيط E الألم من الجميع. الاستنتاج الواضح هنا أن العلماء يجب أن يكونوا حذرين جدًا بشأن اختيار الهدف الصحيح قبل أن يبدؤوا العملية الشاقة لتركيب دواء محتمل.



الشكل 1.9 اختيار هدف لتركيب الأدوية. أفضل هدف هو E لأنه حصري وأقرب إلى الحدث، أي الألم.

الوصول إلى الهدف

تقع العديد من المكونات التي يمكن اعتبارها أهدافاً مناسبة للمسكن في الجهاز العصبي المركزي، وهذا يشكل تحدياً آخر. يتم فصل الدماغ والحبل الشوكي عن بقية الجسم بواسطة حواجز دماغية دموية انتقائية جداً (BBBs) تسمح للشوارد والمغذيات، مثل الغلوكوز، بالدخول ولكنها تمنع دخول العوامل المرضية والسموم ومعظم المركبات الأخرى. تتكون الحواجز من خلايا متخصصة تصطف بمحاذاة الشعيرات الدموية داخل الدماغ والنخاع الشوكي وبالقرب من الخلايا الداعمة المرتبطة ارتباطاً وثيقاً بالخلايا العصبية⁽⁹⁾ وبالتالي، يجب أن يكون للعقاقير المخصصة للأهداف في الجهاز العصبي المركزي خصائص كيميائية وفيزيائية معينة من أجل الدخول، مما يعقد تصميم الدواء. لحسن الحظ، جرى اصطناع واختبار الآلاف من المركبات على مرّ السنين وتم تقييم خصائصها في الدراسات الحيوانية. ومن الممكن الآن استخدام البيانات المستمدة من هذه الدراسات لتوجيه تركيبة الدواء مع توقع أنه سيتمكن من النفوذ عبر الحواجز الدموية الدماغية، وبالتالي تجنب الاختبارات المكثفة والمكلفة.

بمجرد حل مشكلة الحواجز الدموية الدماغية، يمكن أن يدخل الدواء المقصود إلى الدماغ، لكن هذا يطرح مجموعة أخرى من المشاكل. إذ كما نعلم، الدماغ بنية دقيقة جداً، وأي تدخل مع وظائف الدماغ سيكون له آثار جانبية خطيرة على وجه الخصوص.

هذا يعني أن الدواء يجب أن يكون له ألفة كبيرة جدًا مع الهدف، الأمر الذي يصعب تحقيقه جدًا. ضع في اعتبارك الآثار السلبية للمواد الأفيونية ورباعي هيدروكانابينول THC وغيرها من مثبطات الأنظمة النازلة التي ناقشناها في الفصل الثامن. ومن الأمثلة الأخرى المسكنات المصممة لحصر مستقبلات NMDA، والتي نعلم أنها ضرورية لبناء كمون طويل الأمد في المرحلة المتأخرة. تتوفر العديد من حاصرات مستقبلات NMDA (مثبطات)، مثل الكيتامين والميانتاين والأمانتادين والديكستروميثورفان⁽¹⁰⁾ وهي قادرة على عبور الحاجز الدموي الدماغي وتخفيف الألم إلى حد ما، لكن جميعها لها آثار جانبية تشمل الهلوسة والدوخة والتعب والصداع. وهذا كله يشير إلى أنه حتى المسكن ذو التركيب المدروس جيدًا ليدخل إلى الجهاز العصبي المركزي من المحتمل أن يكون له آثار جانبية. لهذا السبب، وضعت إدارة الغذاء والدواء أخيرًا شروطًا أكثر صرامة على جميع الأدوية التي تعمل داخل الجهاز العصبي المركزي؛ وهذا يجعل من الصعب وضع صيغة هذه الأدوية وتصنيعها، كما يجعلها أكثر كلفة بطبيعة الحال.

وعلى النقيض من العصونات في الجهاز العصبي المركزي، يمكن لعصونات الجهاز العصبي المحيطي الوصول مباشرة إلى الأدوية في جهاز الدوران. ولكن حتى مع هذه الميزة المهمة، فقد ثبت أن تطوير المسكنات الجديدة أمر صعب. قد يبدو مستقبل / قناة TRPV1، على سبيل المثال، هدفًا ممتازًا لأنه يشارك بشكل

مباشر في إرسال إشارات الألم. ومع ذلك، فشلت المحاولات
العديدة من قبل شركات الأدوية في تطوير مضادات TRPV1
كعلاج للألم. وكان لا بدّ من إنهاء بعض الدراسات لأن المرضى
أصيبوا بارتفاع كبير ومستمر في درجة الحرارة، حيث ارتفعت
درجات حرارة الجسم إلى 104 درجة فهرنهايت. وجرى تطوير
دواء يقلل من انخفاض حرارة الجسم، لكنه أضعف القدرة على
الإحساس بالدفء والحرارة الضارة، وسُحب أيضًا. وبالطبع،
كانت هذه الدراسات مكلفة جدًا وكان الفشل يعني أنّ الاستثمار
خاسر

ولكن لا يزال هناك ما يدعو إلى التفاؤل. كما ناقشنا سابقًا، فإن
قناة TRPV1 تعد واحدة من خمسة أعضاء في عائلة من القنوات وأنّ
الاستجابات السلبية جاءت على الأرجح بسبب الأدوية التي تتفاعل
مع أعضاء آخرين من العائلة نفسها. وبالتالي، إذا كانت الدراسات
البنوية يمكن أن تكشف عن موقع في TRPV1 غير موجود لدى
أعضاء الأسرة الآخرين، فإن الدواء الذي يستهدف هذا الموقع
بالذات سيكون له آثار جانبية قليلة، إن وجدت. يتمثل نهج آخر في
تحديد كيفية قيام الأناندا ميد والمكونات الأخرى في الماريجوانا بتثبيط
تحسس قنوات TRPV1. يوجد العديد من المكونات الأخرى في
الجهاز العصبي المحيطي التي تعد أهدافًا واعدة للتخفيف من الألم
المزمن، وسنناقشها لاحقًا.

الاكتشاف: اختيار المرشحين

بمجرد تحديد هدف مناسب، مثل إنزيم كيناز يعتبر نشاطه ضرورياً للألم، فإن الخطوة التالية هي اصطناع مشط قوي وانتقائي. والفاعلية هي مقياس لمقدار المشط اللازم لمنع نشاط الإنزيم وكلمة كانت الكمية أصغر كان ذلك أفضل. تشير الانتقائية إلى القدرة النسبية للمشط على منع الإنزيمات الأخرى. يمنع المشط الانتقائي جداً نشاط الهدف فقط، وبالتالي ستكون له آثار جانبية أقل. للحصول على فكرة عن حجم العمل المطلوب، دعونا نعتبر أن E في الشكل 1.9 عبارة عن كيناز وأنه قد تقرر بدء مشروع لاصطناع مشط لـ E كمسكن. تتمثل الخطوة الأولى في اصطناع مشطات محتملة، ومن المعتاد تصنيع ألف مركب أو أكثر والتي يتعين دراسة كل منها للتأكد من فعاليتها. كانت الدراسات شاقة وتستغرق وقتاً طويلاً إلى أن طور قطاع الأدوية الروبوتات التي يمكن أن تختبر آلاف المركبات دون عناء نسبياً.

وفقط المركبات التي تمنع 95 في المئة على الأقل من نشاط E تعتبر مقبولة لمتابعة المزيد من التطوير عليها. المشكلة التالية هي أن معظم البروتينات يمكن تجميعها في عائلات يختلف أفرادها إلى حد ما في الوظيفة ولكن لديهم بنى متشابهة جداً. على سبيل المثال، يمكن أن يكون $E1$ أحد أفراد عائلة الكيناز، بينما يوجد أفراد العائلة $E2$ و $E3$ في أنواع خلايا أخرى غير متورطة في الألم. ما لم يُظهر المشط انتقائية استثنائية نحو $E1$ ، فإنه سيمنع الوظائف

في الخلايا الأخرى ويترتب على ذلك آثار جانبية. عادةً يعني هذا تعديل كل واحد من المثبطات المقبولة للحصول على أكثرها انتقائية لـ E1 مقارنة مع E2 و E3. أخيرًا، يجب بعد ذلك مواصلة اختبار عدد قليل جدًا من المثبطات المختارة التي تستوفي معايير الفاعلية والانتقائية ضد العديد من الكينازات الخمس مئة الأخرى المعروفة كتقييم نهائي للانتقائية. من الواضح أن كل هذه الخطوات تستغرق وقتًا وكلفة عالية.

من بين الآلاف من المركبات التي دخلت العملية، لن يستوفي سوى عدد قليل جدًا منها المعايير اللازمة لاعتبارها عقاقير مرشحة. ولا تزال هناك خطوات كثيرة.

التجارب قبل السريرية

يخضع كل مرشح لسلسلة من الاختبارات الصارمة لتحديد مدى امتصاصه إلى داخل الخلايا والأنسجة، وتوزعه في جميع أنحاء الجسم، واستقلابه، وإطراحه⁽¹¹⁾. يجب استيفاء المعايير في كل خطوة للدواء المرشح للتقدم إلى المستوى التالي. تُعرف عملية الاختيار هذه باسم (تابع / توقف Go / NoGo) لأن الأدوية المرشحة التي لا تستوفي المعايير تستبعد. تعمل الخطوات اللاحقة على تقييم السمية والفعالية في أنماط الألم والوصول إلى الهدف والآثار الجانبية. يعد اختيار نمط الألم الحيواني المناسب أمرًا مهمًا جدًا لأنه يجب أن يكون أقرب ما يمكن إلى حالة الإنسان. علاوة على ذلك، هناك العديد من

العوامل التي تحتاج إلى السيطرة عليها بعناية لأن استجابة الحيوان لعقار ما تتأثر ببيئته وطبيعة الاختبارات نفسها. بعض الحيوانات عنيدة وغير متعاونة، في حين أن البعض الآخر حساس جدًا ومبالغ في ردّ فعله.

وتنطوي جميع الاختبارات والتقييمات على بروتوكولات معقدة يجب أن يوافق عليها مجلس رقابة وتستغرق وقتًا طويلاً وكلفة كبيرة أيضًا. لن يستوفي سوى عدد قليل جدًا من الأدوية المرشحة المعايير المعمول بها، وعادة ما يتم اختيار عقار واحد فقط، يسمى المركب الرئيسي، للدخول في المرحلة التالية، والتي تشمل التجارب السريرية.

عادة ما يشير تحديد المركب الرئيسي إلى نهاية التطوير ما قبل السريري. تتطلب التجارب السريرية أكثر بكثير من مركب رئيسي، وكما هو متوقع، تخضع دقة الاصطناع للضبط من حيث نقاء الكواشف والطرق المستخدمة وإدارة المشروع. هذه العملية مكلفة جدًا ولذلك يجري التعاقد مع إحدى شركات المستحضرات الصيدلانية الكبرى عادة للقيام بهذه المرحلة ودعم مواصلة تطوير المركب الرئيسي.

التجارب السريرية

بمجرد توفر كميات كافية من المركب الرئيسي النقي، تقدم الشركة الراعية طلبًا إلى إدارة الغذاء والدواء يحتوي على وصف

كامل للتائج قبل السريرية بالإضافة إلى خطة مفصلة تصف كيفية إعطاء الدواء والجرعة والمعايير التي سيتم قبولها كمقياس للنجاح وما إلى ذلك⁽¹²⁾ في حال حاز الموافقة، يدخل الدواء بعد ذلك مرحلة التجارب البشرية، والتي تصمم لتقييم سلامة وفعالية جميع الأدوية الجديدة. وتوفر التجارب رقابة أساسية للوقاية من الآثار الجانبية الخطيرة على وجه الخصوص، كما حدث مع عقار ثاليدوميد الذي كان يستخدم لمنع الغثيان أثناء الحمل ولكن استخدامه أدى إلى ولادة آلاف الرضع الذين لديهم أطراف مشوهة.

وتتألف التجارب عادة من ثلاث مراحل. في المرحلة الأولى، يعطى الدواء إلى ما يصل إلى مئة متطوع لتحديد السلامة العامة. وإذا وجد أنه آمن، فإنه ينتقل إلى المرحلة الثانية التي تشمل عادة عدة مئات من المرضى الذين يعانون من الألم. والهدف هنا تحسين الجرعة وتقييم الآثار الجانبية. في المرحلة الثالثة، يعطى الدواء لمئات وربما آلاف المرضى الذين يتألمون لتقييم الفعالية وتحديد الآثار الجانبية طويلة الأجل. عمومًا، يمكن أن تستمر التجارب لمدة تصل إلى أربع سنوات وتكلف مئات الملايين من الدولارات.

المحاذير

هذا الوصف الموجز للخطوات العديدة في تطوير الأدوية يعطي تقديرًا للوقت والجهد والنفقات التي تبذل قبل طرح الأدوية في الأسواق. ونظرًا إلى وجود العديد من الخطوات ذات المعايير الصارمة

التي يلزم تجاوزها بنجاح، ليس من المستغرب أن يفشل العديد من المركبات الواعدة التي تدخل مرحلة الاكتشاف في متابعة التقييم، والقليل جداً من الأدوية التي تدخل مرحلة التجارب السريرية تصل بالفعل إلى الجمهور. ويعكس كل فشل خسارة لمئات الملايين من الدولارات، لذا فمن المفهوم أن العديد من شركات المستحضرات الصيدلانية تتردد في المشاركة في تطوير عقاقير جديدة.

كما تتفاقم الصعوبات أكثر عندما يكون الهدف هو اصطناع المسكنات. تتمثل إحدى المشاكل التي ناقشناها حالاً، في الحاجة إلى تجاوز الحاجز الدموي الدماغي؛ وسيظل هذا الأمر يمثل مشكلة ما دام التركيز ينصب على استهداف المكونات في الجهاز العصبي المركزي. المشكلة الثانية هي ظاهرة تعرف باسم تأثير الدواء الوهمي، حيث يزول الإحساس بالألم عندما يؤمن المرضى أن العلاج سينجح، حتى عندما لا يكون للعلاج قيمة علاجية. وهذا ملعب أولئك الذين يبيعون علاجات الألم التي لا تحتوي على مكونات مخففة للألم أساساً. وقد قدم تأثير الدواء الوهمي تصورات رئيسية حول طبيعة الألم والتي سنشرحها بإسهاب في الفصول اللاحقة. بالطبع، يجب أخذ تأثير الدواء الوهمي في الاعتبار في التجارب السريرية لضمان أن فعالية المسكنات هي في الواقع بسبب الدواء وليست بسبب الوهم. يجب أن تشمل التجربة مجموعتين: أولئك الذين يتلقون الدواء وأولئك الذين يتلقون الدواء الوهمي. هذه الخطوة تزيد بشكل كبير من تكلفة التجربة، لذلك تخيل خيبة

الأمل عندما تُظهر النتائج أن الدواء لا يعطي نتائج أفضل من
الدواء الوهمي!

(10)

المصفوفة العصبية

الوعي والإدراك والألم

قدمت المناقشات في الفصول الأولى نظرة ميكانيكية إلى حدّ ما عن الألم حيث تؤدي كمونات العمل المستثارة بالآفات التي تسير داخل النظام الحسي الجسدي إلى الشعور بالألم. وفقاً لهذا الرأي، كانت التغيرات التكيفية في شدة ومدة الألم ناتجة من التغيرات الجزئية في العصبونات الداخلية من الدرجة الأولى والثانية التي تشمل المسار الأول في هذا النظام. وتعلمنا بعد ذلك أنه كان لا بد من مراجعة هذا المنظور في ضوء الأدلة التي تشير إلى أن المسارات الخارجية، لا سيما تلك التي تشمل المواد الأفيونية والنورادرينالين الكانابينويدات الداخلية، يمكن أن تنظم هذا المسار وتغير مفهوم الألم. في حين أن هذه النتائج وسعت قائمة الأهداف لتطوير المسكنات، فإن النهج الدوائي لم يكن ناجحاً بشكل كبير في علاج الألم، وقد ذكرنا بعض الصعوبات في الفصل السابق. ومع ذلك، فإن اكتشاف المسارات الخارجية قد فتح الباب لوجهات نظر جديدة

تمامًا وأوسع بكثير عن الألم. الأهم من ذلك هو أنه يمكن التحكم في الألم من خلال مراكز أعلى في الدماغ مسؤولة عن المزاج والانتباه والقلق. وبما أننا نعلم أن هذه الحالات العاطفية ستختلف اعتمادًا على الظروف، يمكننا الآن فهم سبب كون الألم ذاتيًا (شخصيًا).

إن إدراك أن شعورنا بما نعتبره ألمًا يتأثر بالدارات الداخلية في الدماغ كان إدراكًا قابلاً للتغيير، وسنبداً الآن في مناقشة كيف غير هذا الإدراك فهمنا للألم بشكل كبير. من بين جميع التأثيرات المحتملة، ربما يكون الانتباه هو الأكثر أهمية لأن الغرض الأساسي من الألم هو جعلنا ندرك وجود الآفة. ولكن الإدراك يرتبط ارتباطًا وثيقًا بالوعي، ولا يوجد في الواقع إجماع حول ماهية الوعي أو كيف ينشأ. على الرغم من أن الإدراك والوعي يبدوان متشابهين، فإن ثمة اختلاف دقيق. تخيل أنك تسير في الشارع: أنت واعٍ بشكل عام لمحيطك - السماء والأشجار والمنازل والناس والسيارات وما إلى ذلك - ولكن عندما تسمع نباح كلب، تستدير وتصبح على دراية بوجود كلب. وبالتالي، ينشأ الإدراك عندما تركز حواسنا انتباهها على شيء أو حدث معين. بعبارة أخرى، الإدراك هو حالة من الوعي بشيء ما، بدلاً من كل شيء. لاحظ أيضًا أن الإدراك يقترن بإحساس - ففي مثالنا، نحن على دراية بوجود الكلب لأننا نسمع النباح. احتفظ بهذه المعلومة في ذهنك لأنها ستصبح مهمة لاحقًا في هذا الفصل. في حين أننا لا نستطيع تقديم شرح مفصل لكيفية ظهور الإدراك من الدارات العصبية، يمكننا تحديد نشاط الدارات

التي تبلغ ذروتها عند إدراكنا لشيء ما. وهذا مهم لأننا نستطيع أن نتجاهل الكلب إرادياً. هل هذا يعني أننا يمكن أن نتجاهل عمداً أو أن نكون غير مدركين للألم؟ قبل عقدين فقط كانت الإجابة بالنفي، ولكن بناءً على التطورات الأخيرة في علم الأعصاب، نعتقد أنه من المناسب أن يكون الجواب بالإيجاب.

لقد ناقشنا بالفعل ظاهرة التسكين الناجم عن الإجهاد حيث لا يوجد وعي بالألم بعد الإصابة الخطيرة. هناك ثغرات مثيرة للاهتمام في فهمنا للعلاقة بين الإدراك والألم جاءت من نتائج العلاج المطبق على المرضى النفسيين في منتصف القرن الماضي.

عمل الأطباء على تهدئة بعض المرضى الذين اعتبروا ذهانيين أو عنيفين بشكل لا يمكن علاجه من خلال عملية تعرف باسم بضع الفص الجبهي. في جوهره، هو فصل الجزء الأمامي من كل من نصفي الكرة المخية تماماً عن بقية الدماغ. وفي معظم الحالات، هدأت هذه العملية بالفعل من السلوك العنيف، ولكن في بعض الحالات كان لها تأثير إضافي. كان أحد المرضى يعمل في المطبخ عندما لمس موقداً ساخناً وأحرق يده بشدة. أكد حالاً أنه يجب أن يشعر بالألم لكنه قال إنه لا يبالي. ومن اللافت للنظر أن العملية فصلت على نحوٍ ما بين إدراك أنه احترق عن الجانب المتعلق بالمعاناة من الألم. من الصعب بالتأكيد استيعاب هذه الفكرة من الناحية المفاهيمية، أي أنه يمكن للمرء أن يكون على دراية بتعرضه لإصابة خطيرة دون الشعور بالألم، لكن هذا يشير إلى أن عدم اكترائه للألم كان بسبب حقيقة أن

عملية جراحية في الفص العظمي فصلت الجهاز الحسي الجسدي عن واحدة أو أكثر من الدارات الدماغية التي تقيّم مدى شدة الألم. كان هذا الفصل مثالاً على الظاهرة المعروفة باسم تعذر إدراك الألم asymbolia، ويعد اكتشافاً مذهلاً تماماً⁽¹⁾ والنتيجة الأخرى التي ظهرت من دراسات بضع الفص أن مفرداتنا المستخدمة للألم غير كافية. إذا كنا في وضع يسبب الألم، ولكن لا نبالي، فهذا يعني أنه لا يمكننا استخدام مصطلح الألم بالمعنى المعتاد للكلمة التي تعني على الأقل درجة معينة من المعاناة. وبالتالي، سنستخدم «مؤلم» أو «موجع» أو «يشعر بالألم» لفصل الاستجابة المرهقة للآفة عن الإدراك العام بوجود الآفة.

بالإضافة إلى الاعتراف بأن الألم يمكن فصله عن الإدراك، نعلم أن الألم يمكن تعديله من خلال الأدوية التي تغير المزاج، وكذلك من خلال الوضع أو البيئة التي حدث فيها الألم. وبالتالي، يتم إدراك الألم في البداية من خلال التفاعلات بين المهاد والقشرة الحسية⁽²⁾. لكي نكون أكثر دقة، يمكننا الآن أن نفترض أن الدرجة التي نشعر بها بالألم لا تحدد فقط من خلال نشاط الجهاز الحسي الجسدي، أي المسار المستقبل للألم والمهاد والقشرة الحسية، بل تعتمد على المدخلات من الدارات العصبية في الدماغ التي تقيّم الألم اعتماداً على الظروف⁽³⁾. وبالتالي، يعتمد الوجدع في النهاية على الإدراك ولكنه يأخذ شكله انطلاقاً من الخوف والمكافأة والإيمان وذاكرة الأحداث في الماضي والحاضر. يمكن تجميع جميع هذه

الخصائص في ما يعرف بالمكون العاطفي للألم، على عكس المكون الحسي الجسدي، الذي يوفر الإدراك الأولي للإصابة⁽⁴⁾ تعززت هذه الفكرة بشكل أكبر عندما اقترح رونالد ميلزاك في عام 1990 أن هذه الخصائص العاطفية ظهرت من مراكز في الدماغ تضم ما أسماه المصفوفة العصبية للألم⁽⁵⁾ كان لهذا الاقتراح تأثير عميق على الأفكار المعاصرة حول الألم.

من أجل تحديد دور المكونات العاطفية في الشعور بالألم، سنناقش وظيفة مناطق في الدماغ غير مفهومة تمامًا. لا يوجد وصف جزئي للإدراك أو المكافأة، ولكن ثمة إجماع، بناءً على دراسات إصابات الدماغ والنماذج الحيوانية، على أن كل مكون من المكونات العاطفية يمكن تعيينه لمجموعة منفصلة من الخلايا العصبية في الدماغ. على سبيل القياس، لا نعرف كيف تنشأ الرؤية من التفاعلات بين الشبكية والمهاد والقشرة الدماغية، لكننا نعرف الخلايا العصبية المشاركة في كل موقع. وبالتالي، لدينا ما يبرر نسب كل خاصية عاطفية إلى مجموعة منفصلة من الخلايا العصبية الموجودة في وحدة عاطفية فريدة. سيكون هناك وحدة للإدراك، ووحدة أخرى للخوف، وما إلى ذلك. بمجرد أن نحدد كل وحدة عاطفية، يمكننا ربطها بشكل معقول بالوحدات التي تشكل النظام الحسي الجسدي. ما سيظهر في النهاية هو مقدمة للعديد من الطرق الجديدة والمثيرة جدًا لعلاج الألم.

تصوير الدماغ أثناء العمل

إن الإقرار بأن هناك مكونات عاطفية وحسية جسدية أمر، وتحديد موقعها هو أمر مختلف تمامًا. تذكر أن توصيف المكونات الجزئية في المسار المستقبل للألم ساعده التشریح البسيط نسبيًا للجهاز العصبي المحيطي والقدرة على استخدام النماذج الحيوانية. إن الدماغ أكثر تعقيدًا كليًا والمناطق التي تعاني من الألم ليس لها نظير واضح لدى الفقاريات الدنيا. لحسن الحظ، فإن التقدم في التكنولوجيا جعل من الممكن مراقبة الدماغ وهو يعمل في الوقت الآني.

ومن بين العديد من الإجراءات للحصول على صور لنشاط الدماغ بطريقة غير جراحية، ثبت أن التصوير بالرنين المغناطيسي الوظيفي (fMRI) له أهمية خاصة⁽⁶⁾ بناءً على نفس تقنية التصوير بالرنين المغناطيسي البنيوي الذي يستخدم لأماكن أخرى من الجسم، فإن التصوير بالرنين المغناطيسي الوظيفي هو الشكل المحسّن الذي يتحرى إما التغيرات في تدفق الدم أو استهلاك الأكسجين في الدماغ للكشف عن مناطق النشاط الأعلى. والفرضية الأساسية هي أن الخلايا العصبية التي تنشط بواسطة محفز معين تستهلك طاقة أكثر من الخلايا العصبية المجاورة، وبالتالي تحتاج إلى المزيد من الأكسجين والدم. والدقة هي العامل المحدد حيث تشير إلى حجم المنطقة التي يمكن الكشف عنها. وبالتالي لا يمكن رؤية خلايا عصبية فردية، بل مجرد مناطق ذات نشاط أعلى. هناك أيضًا مشكلة زمنية لأن

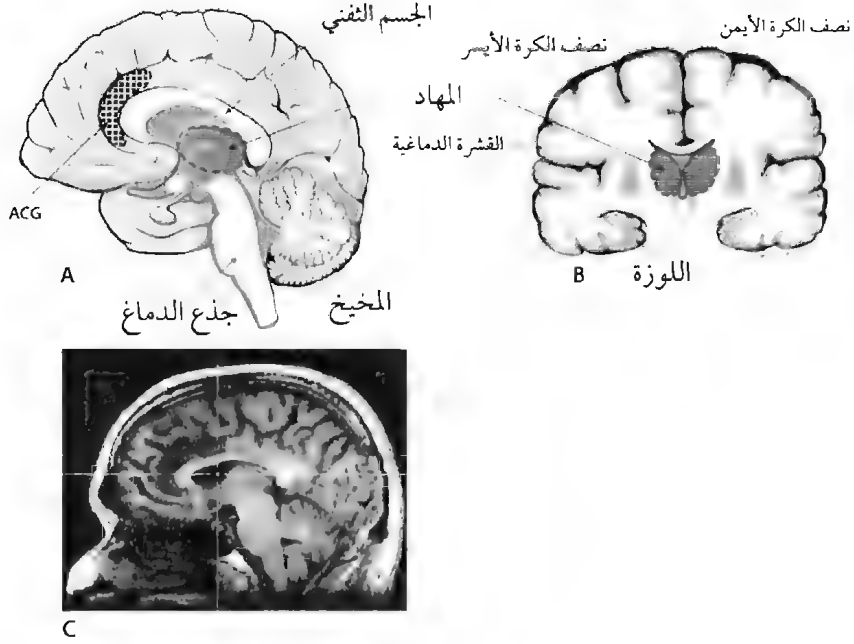
الاتصال بين الشبكات العصبية يحدث في غضون ميلي ثانية بينما يستغرق الحصول على الصورة وقتاً أطول. على الرغم من أن الرنين المغناطيسي الوظيفي له قيود، فقد كان مفيداً بشكل غير عادي في تحديد مجموعات الخلايا العصبية التي تبين أنها تشارك بشكل ثابت في جوانب معينة من التأثير. وقد استخلصت معظم الاستنتاجات من التجارب التي أجريت في مختبرات مختلفة ولكن باتباع بروتوكولات متماثلة. سنعتمد هنا على التصوير بالرنين المغناطيسي الوظيفي، بالإضافة إلى إجراءات أخرى، من أجل الاستيعاب المفاهيمي لكيفية عمل المصفوفة العصبية في التعبير عن الألم.

الإدراك والألم

باستخدام الرنين المغناطيسي الوظيفي، اكتشف الباحثون دوماً وجود زيادة في نشاط العديد من المناطق المنفصلة في الدماغ، سواء لدى المتطوعين أثناء تقديم منبه مؤلم حاد أو لدى المرضى الذين يعانون من الألم المستمر. تتكون إحدى هذه المناطق من الخلايا العصبية في القشرة الحزامية الأمامية (ACC)، والتي تقع تحت سطح الجزء الأمامي من التلفيف الحزمي وبجوار الجسم الثفني على السطح الإنسي لكل نصف كرة مخية (الشكل 1.10 أ، ج). وكان هذا مهماً جداً لأن الدراسات الأخرى أظهرت أن الخلايا العصبية في القشرة الحزامية الأمامية تتوسط إدراك الأحاسيس. لذلك يمكننا أن نفترض أن القشرة الحزامية الأمامية هي الوحدة داخل المكون العاطفي الذي يجعلنا على دراية بالألم.

علاوة على ذلك، يقترن الإدراك مع الإحساس بالألم، تمامًا كما كان إدراك نباح الكلب مقترنًا بإحساس السمع. نحن نعلم أن اعتلال القشرة الحزامية يخفف من الألم لأن المرضى الذين يعانون من آلام مستعصية وأجريت لهم عمليات شق القشرة الحزامية أبلغوا عن تراجع فوري في المعاناة المرتبطة بالألم. كما أفادوا أنهم كانوا على دراية بالألم، لكنه لم يعد مزعجًا، وهو بالضبط ما يذكر في نتائج بضع الفص. هذا يشير إلى أنه إذا كان بإمكاننا التحكم عمدًا في تنشيط القشرة الحزامية الأمامية، فإن بوسعنا الحد من المكون المرهق للألم. ولكن كيف تُبلغ العصبونات في وحدة القشرة الحزامية الأمامية بوجود إصابة أو آفة أخرى؟ ففي نهاية المطاف هذه الخلايا العصبية موجودة في أعماق الدماغ. تأتي الإجابة من التصوير الذي اكتشف النشاط المرتبط بالألم في التلفيف ما بعد المركزي للقشرة الحسية وفي المهاد. وهذه وحدات في الجهاز الحسي الجسدي، والزيادة في النشاط هي بالضبط ما نتوقعه لأننا نعلم أن تنشيط دارات المهاد يتوسط الشدة الأولية للألم في حين أن تلك الدارات في القشرة ما بعد المركزية تحدد منشأ الألم. وبالتالي، يتم إدراك الألم في البداية من خلال التفاعلات بين المهاد والقشرة الحسية.

نصف الكرة المخية الأيمن



الشكل 1.10 (أ) منظر للسطح الداخلي (الإنسي) لنصف الكرة المخية الأيمن يظهر المهاد والتلفيف الحزامي الأمامي (ACG)، والذي يقع فوق الجزء الأمامي من الجسم الثفني. تتكون القشرة الحزامية الأمامية (المنطقة المرقطة) من الخلايا العصبية التي تقع تحت سطح التلفيف الحزامي الأمامي. (ب) مقطع عبر المنح يظهر المهاد الأيمن والأيسر (المخطط) واللوزة (الدوائر السوداء) في كل نصف كرة مخية. (ج) صورة الرنين المغناطيسي الوظيفي للدماغ استجابة لمنبه مؤلم. تميّز المنطقة في القشرة الحزامية الأمامية التي يتم تنشيطها.

ولكن تعلمنا منذ ذلك الحين أن تصوّر الألم يرتبط بالإدراك؛ وما ينشأ عن التفاعل بين المهاد والقشرة هو في الواقع مجرد تصور محتمل. تحقق الاكتشاف الرئيسي باتباع إجراء يمكنه تتبع المسالك العصبية التي وجدت روابط مباشرة بين مجموعات فرعية من

الخلايا العصبية من الدرجة الثالثة في المهاد وتلك الموجودة في القشرة الحزامية الأمامية. الرابط المباشر بين المكون الحسي الجسدي والمكون العاطفي يعني أن كمونات العمل التي تتدفق من المهاد إلى القشرة الحزامية الأمامية يمكن أن تجعلنا على دراية بالإصابة⁽⁷⁾

كان من الواضح أهمية إظهار كيفية إدراكنا للإصابة. لكن الإدراك عملية هرمية أيضًا. على سبيل المثال، يمكن أن نحول إدراكنا عن نباح الكلب على الفور إلى صوت صفارة الإنذار وإدراك قدوم سيارة الإطفاء أي أننا نولي كامل انتباهنا لسيارة الإطفاء لأن التجربة تخبرنا أنها أكثر أهمية من نباح الكلب. وبالمثل، يعتمد إدراكنا للألم على السياق الذي يحدث فيه وبالتالي سيتأثر بالدارات العصبية في الوحدات العاطفية للخوف والمكافأة وما إلى ذلك. بالتالي، نحتاج إلى تحديد كل وحدة من هذه الوحدات ووضعها في علاقة مع القشرة الحزامية الأمامية.

الخوف والمكافأة

اللوزة الدماغية هي منطقة أخرى من الدماغ تنشط مرارًا لدى الأشخاص الذين يعانون من الألم. هناك لوزة دماغية في كل نصف كرة دماغية (الشكل 1.10 ب)، وعلى الرغم من كونها بنية صغيرة نسبيًا، فإن عصبوناتها تؤدي دورًا رئيسيًا كمركز للعواطف. أظهرت الدراسات في ثلاثينيات القرن العشرين أن إزالة كلا اللوزتين المخيتين أدى إلى تغييرات ملحوظة في السلوك، كان أكثرها

وضوحًا غياب الشعور بالخوف⁽⁸⁾ واكتشاف أن فقدان مجموعة صغيرة كهذه من الخلايا العصبية يمكن أن يغير سلوكًا أساسيًا على نحو جذري كان أمرًا مذهلاً. ومن المثير للاهتمام أيضًا أن الخلايا العصبية في اللوزة الدماغية لها مستقبلات الكانابينويد CB1، والتي نعرف أنها معروفة من قبل رباعي هيدروكانابينول THC. يفسر هذا الارتباط سبب إظهار مستخدمي الماريجوانا تراجعًا في الشعور بالخوف. كلّ لوزة من اللوزتين الدماغيتين لها صلات بالمهاد على نفس الجانب من الدماغ وبالتالي تتلقى مدخلات من المسار المستقبل للألم ومن جميع الحواس (باستثناء الشم).

لنفترض أننا أعطينا الطفل حقنة مؤلمة. هذه تجربة مؤلمة، وفي المرة القادمة التي يرى فيها الطفل إبرة سيظهر خوفًا ومن الملاحظ أن هذا الخوف من الإبر يمكن أن يستمر إلى مرحلة البلوغ. ما حدث هو أن الخلايا العصبية في اللوزة الدماغية للطفل احتفظت بذاكرة للألم الناتج من الحقن. هذا يختلف تمامًا عن ذكريات الأحداث اليومية التي تخزن في مكان آخر في الدماغ. لا يجب بالضرورة أن تكون الذكريات المخزنة في اللوزة عن حدث مؤلم لأن اللوزة الدماغية تعمل أيضًا كمستودع للأحداث التي كانت مهددة أو صادمة على وجه الخصوص، مثل الحريق. ويمكن اعتبار ذكريات من هذا القبيل ذات فوائد للبقاء على قيد الحياة لأن النار باتت منذ ذلك الحين شيئًا يجب تجنبه.

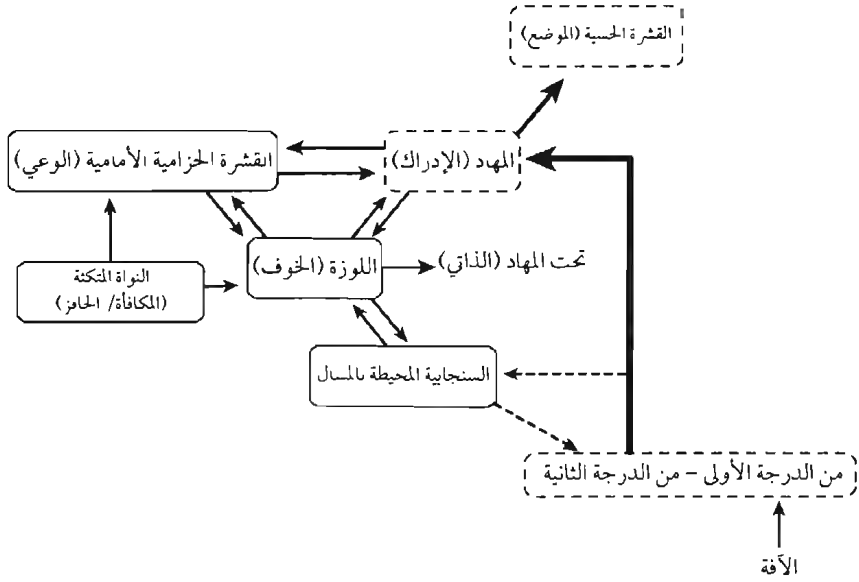
من ناحية أخرى، يحتوي المكون العاطفي للمصفوفة أيضًا

على مجموعة من الخلايا العصبية التي توفر تعزيزًا وتحفيزًا إيجابيين للسلوك بناءً على ما إذا كان هناك مكافأة كافية لتجاهل الألم أم لا. هذه الخلايا العصبية موجودة في النواة المتكئة - Nucleus Accumbens⁽⁹⁾. يمكن النظر إلى الخلايا العصبية في هذه الوحدة على أنها الين بالنسبة إلى يانغ اللوزة لأنه يمكن التغلب على ذاكرة الألم إذا كانت المكافأة كافية. قد يكون لدينا خوف من الإبر ولكننا على استعداد للتغلب على الألم المتوقع من حقن المضادات الحيوية لأن النتيجة (القضاء على البكتيريا المعدية مثلاً) كانت أكثر أهمية من حيث القيمة. إن شبكة المكافآت أوسع بكثير ولها دور مهم في تجربة الألم. وسنناقش هذا في الفصل الثاني عشر.

المصفوفة العصبية: رسم خرائط مكونات الألم

من خلال الجمع بين نتائج التصوير وتلك التي تستخدم التقنيات التي تحدد الترابطات بين المجموعات المختلفة من الخلايا العصبية، يمكننا تجميع خريطة المصفوفة العصبية (الشكل 2.10)⁽¹⁰⁾ تحدد الخريطة كل وحدة من الوحدات المرتبطة بالنظامين الحسي الجسدي والعاطفي وتوضح كيفية توصيلها بحزم المحاور.

لقد ناقشنا حالاً الروابط بين المهاد والقشرة الحزامية الأمامية، وأظهرت دراسات أخرى أن مجموعات فرعية من الخلايا العصبية في القشرة الحزامية الأمامية لها روابط متبادلة مع الخلايا العصبية في اللوزة المخية، والتي لها آثار واضحة على إدراك الألم. فعلى سبيل



الشكل 2.10 المصفوفة العصبية. التفاعلات بين الوحدات في النظام الحسي الجسدي (المربعات المنقطة) والوحدات في النظام العاطفي (المربعات السوداء). تحت المهاد hypothalamus هو جزء من النظام الفعال الذي يتصل بالجهاز العصبي الذاتي.

المثال، إذا كان الشخص في موقف تشير التجربة السابقة إلى أنه سيكون مؤلماً، فإن الإشارات من اللوزة الدماغية إلى دارات القشرة الحزامية الأمامية ستشير إلى الخوف وستتفاقم الألم، كما هو الحال مع توقع ألم مثقاب الأسنان دون تخدير. ربما الأهم من ذلك هو أنه يمكن أيضاً قمع الألم من خلال المدخلات المباشرة من اللوزة الدماغية إلى السنجابية المحيطة بالمسال. حيث تنشّط هذه المدخلات الخلايا العصبية الإنكفالية وغيرها وتقطع النقل المشبكي بين الخلايا العصبية المستقبلية للألم من الدرجة الأولى والثانية. يوضح

الشكل 2.10 أيضًا ارتباطًا بين النواة المتكئة واللوزة المخية. يمكن لهذا المسار كبح الألم عندما يوفر تنشيط العصبونات مكافأة مناسبة. من خلال تحديد العلاقات بين الوحدات المختلفة، يمكننا البدء في فهم كيفية تحديد الألم من خلال مجموعة متنوعة من الظروف، والتي يمكن التحكم في بعضها.

المظاهر الفعالة للألم

تحدث التفاعلات بين المكونات الحسية الجسدية والعاطفية للألم في عمق الدماغ ولا يمكن اكتشافها إلا باستخدام إجراءات متطورة. لكن معظم الأشخاص الذين يعانون من الألم يظهرون علامات ضيق واضحة لعين المراقب، والعديد من هذه العلامات ناتجة من تنشيط الخلايا العصبية في منطقتي تحت المهاد (الشكل 2.10). يقع كل من منطقة تحت المهاد أسفل المهاد مباشرة وتحتوي على مجموعات صغيرة من الخلايا العصبية التي تتصل مع الجهاز العصبي الذاتي. تذكر أن هذا نظام حركي ينظم نشاط الأحشاء وكذلك الغدد في الجلد وحالة الأوعية الدموية وما إلى ذلك. عندما يعاني شخص ما أو يتعرض للضغط، تنتقل مدخلات اللوزة من القشرة الحزامية الأمامية إلى الخلايا العصبية في تحت المهاد. ويتبع عن هذا تنشيط الأعصاب الذاتية التي سيكون لها تأثير مثل التعرق وزيادة معدل ضربات القلب أو إنتاج الدموع، وغيرها من العلامات الجسدية التي تعبر عن الضيق. غالبًا ما تكون هذه مؤشرات جيدة على شدة الألم ويمكن للأطباء استخدام هذه العلامات للتحقق

من صحة ادعاء المريض بأنه يتألم. يمكن الكشف عن مظاهر أكثر دقة للإجهاد باستخدام ما يسمى بكاشف الكذب عند استجواب المشتبه به حول جريمة.

توفر خريطة المصفوفة العصبية الأساس المنطقي البصري الذي يشرح كيف يمكن للوحدات العاطفية للوعي والخوف والتحفيز/ المكافأة تعديل ألم الإصابة أو الالتهاب الذي ينقل عبر الوحدات التي تضم المكون الحسي الجسدي. وناقش الآن ظاهرة تزيد بشكل ملحوظ من قيمة المصفوفة في فهم الألم.

الألم النفسي

الرأي السائد هو أن الدارات في المكون العاطفي تعدل إدراك الألم الذي ينشأ عن الآفة. ولكن ما تعلمناه أخيراً هو أن هذه الدارات لها غرض آخر هو إثارة الألم الذي يحدث في غياب الإصابة أو الالتهاب. أدرك الإغريق القدماء أن المعاناة يمكن أن يكون لها أسباب جسدية ونفسية، وعمد هومر، مؤلف الأوديسة، إلى التمييز بين الألم الناشئ عن الإصابة والكرب العقلي. وفقاً للمصطلحات الحديثة، هذا التمييز هو بين الألم الفيزيولوجي المرضي والألم النفسي، وكان ثمة شكوك قوية في مهنة الطب حول ما إذا كان هذا الأخير موجوداً أم لا. يعتبر العديد من الذين يدرسون أو يعالجون الألم أنه مجرد استجابة للآفة لا أكثر. وبعبارة أخرى، ينكر البعض أن تنشيط المكون العاطفي يمكن أن يؤدي في حد ذاته إلى الألم. ويُعتقد

أن الحالات التي يشتكي فيها المرضى من الألم رغم عدم وجود سبب، هي حالات من الهستيريا أو أنهم يعانون شكلاً من أشكال الاختلال العقلي. نجد في هذه التشخيصات ما يشير إلى إنكار أن الألم كان حقيقياً وأن المريض كان يعاني بالفعل. ومع ذلك، كان هناك الكثير من الأدلة التي تدحض هذا الموقف. على سبيل المثال، قال أحد المرضى إن الألم الشديد الناجم عن عبور حصى الكلى لا يقارن بالألم الذي كان يعانيه من وفاة ابنته. في مثال آخر، تحدثت أرملة حزينة عن ألم كان أكثر شدة من أي ألم آخر عانت فيه حياتها. ومن غير المعقول الاعتقاد بأنهم لا يعانون. علاوة على ذلك، عانى هؤلاء المرضى طوال أشهر، ما يعني أن الألم كان مزمنًا. وقد اعترفت الرابطة الدولية لدراسة الألم أخيراً بأن الناس يعانون بالفعل من الألم لأسباب «نفسية» بحتة.

تحول مصطلح الألم النفسي الآن إلى «ألم من منشأ نفسي» أو «ألم نفسياني» أو «اعتلال نفسي مترافق مع ألم» على حسب مجال الدراسة⁽¹¹⁾ وتقرّ الرابطة بوجود مراكز دماغية مسؤولة عن الجانب العاطفي للألم وأن تنشيط هذه المراكز يمكن أن يثير حسّ الألم بشكل مستقل عن المكون الحسي الجسدي. كما تعترف بأن الألم يمكن أن يكون مزمنًا وأنه يمكن أن ينتج بسبب الحزن والإجهاد وحتى المشاكل النفسية والاجتماعية. بالإضافة إلى كونه مصدرًا للألم، يمكن أن يؤدي الألم النفسي إلى تفاقم الألم الناشئ عن مصدر فيزيولوجي مرضي، وخاصة آلام الظهر.

وبالنظر إلى أن الألم النفسي ليس له سبب جسدي، فإن ذلك يعني أن المسار الحسي الجسدي غير نشط. بيد أن هذا غير صحيح بالضرورة. إذ يؤدي الحزن الشديد إلى إطلاق هرمونات الإجهاد التي يمكن أن تؤدي إلى آلام وأوجاع في الجسم. يعتبر هذا النوع من الألم نفسياً جسدياً ونناقشه في الفصل الثاني عشر. علاوة على ذلك، يمكن أن تنشأ المعاناة من خلال تنشيط بعض الخلايا العصبية من الدرجة الثالثة في المهاد، ونحن نعلم أن هذا يحدث في حالات الألم المركزي. إذا عدنا إلى خريطة المصفوفة العصبية، نرى أن المهاد والقشرة الحزامية الأمامية لديهما اتصالات متبادلة، واتضح أن فحوصات الرنين المغناطيسي الوظيفي للنساء اللواتي كن يحزن على وفاة أحد الأحبة كشفت عن زيادة النشاط في هذه المناطق من الدماغ. يجب أن نكون حذرين بشأن الإفراط في تفسير هذه المعلومات، ولكن نظراً إلى أن كلاً من القشرة الحزامية الأمامية والمهاد يتم تنشيطهما استجابة للألم الناشئ عن الإصابة، فإن هذه النتائج تشير إلى أن الألم الجسدي والألم النفسي يشتركان على الأقل في بعض الآليات العصبية الأساسية⁽¹²⁾. في الفصل التالي، سنبدأ في مناقشة كيفية استخدام هذه المعلومات في حالات الألم المزمن.

(11) الدماغ والألم

تحدثنا في الفصول الأولى من هذا الكتاب عن القواعد التشريحية والخلوية والجزيئية لإدراك الألم استجابةً للإصابة أو الالتهاب.

واستحضرنا في الفصل السابق ما نعرفه عن الألم إلى القرن الحادي والعشرين من خلال إدخال نظرية المصفوفة العصبية التي تدمج دارات الدماغ في قصة الألم. تعلمنا أيضًا أن الألم المزمن يمكن أن يكون له منشأ نفسي، حتى في غياب الآفة الجسدية، مما يعني أنه لم يعد من الممكن النظر إلى هذا الألم على أنه مجرد تغيير مرضي في المسار المستقبل للألم. وأخيرًا أصبحنا نعرف الآن أن المكون العاطفي للمصفوفة العصبية، الوحدات العصبية في القشرة الحزامية الأمامية والسنجابية المحيطة بالمسال والنواة المتكئة واللوزة الدماغية، تدمج الوعي والتجارب المؤلمة والمكافأة وكل الأشياء التي تتحكم في ما يظهر في النهاية على أنه شعور بالألم. ومع ذلك، كان من المفاجئ تمامًا عندما تقرر أن تدفق المعلومات بين العناصر العاطفية والجسدية الحسية للمصفوفة العصبية لم يكن بسيطًا كما كان متوقعًا في الأصل.

الأذى الذاتي غير الانتحاري

إنّ التواصل بين الخلايا العصبية في القشرة الحزامية الأمامية والمهاد ضروري للألم النفسي الناتج من الفجيرة المحزنة. لكن دراسات التصوير الحديثة تشير إلى أن أهمية هذا التواصل تتجاوز الحزن لتشمل مجموعة متنوعة من الحالات الأخرى التي يمكن تلخيصها على أنها محن اجتماعية. يمكن أن تنشأ المحنة عن الرفض من قبل الأحبة أو النبذ من مجموعة اجتماعية، أو حتى من العجز عن إيجاد عمل. والأمر الأكثر أهمية هو أن هذا الرفض يؤدي في بعض الحالات إلى اليأس العميق إلى درجة أنه يؤدي إلى الألم مثل الفجيرة. وفي محاولة للتأقلم، يتحول بعض الذين يعانون من مثل هذا الألم إلى ممارسة الأذية الذاتية غير الانتحارية (NSSI)، وهي كناية عن تشويه الذات. وغالبًا ما يميل الأذى الذاتي غير الانتحاري للظهور عند الفتيات المراهقات، على الرغم من أنه موجود لدى الذكور المراهقين أيضاً لكنهم يختارون أنماطاً مختلفة من سلوك تشويه الذات. كما أن تشويه الذات، عادة عن طريق الجرح أو الحرق، هو سلوك فظيع كما يبدو لكنه ليس محاولة للانتحار⁽¹⁾ من المفارقات، أنها محاولة لتخفيف المعاناة من الرفض عن طريق العزلة أو فصل العقل عن المشاعر التي تسبب الكرب؛ وبالتالي فإن الألم الجسدي هو إلهاء متعمد عن الألم العاطفي. لاحظ المصطلحين: متعمد وإلهاء - سوف نستخدمهما في سياق آخر لاحقاً. إن العديد من الأشخاص الذين يؤذون أنفسهم يبلغون عن الشعور بألم خفيف

أو أنهم لا يشعرون بالألم، وبالنسبة إلى البعض يمكن أن يتطور الأمر إلى وسيلة للبحث عن شكل من أشكال المتعة⁽²⁾. يسمي علماء النفس هذه الظاهرة «تخفيف تعويض الألم painoffset-relief» وهي رائعة لأنها تشير إلى أن المكون الحسي الجسدي للألم يمكن أن ينظم المكون العاطفي. من المرجح أن يكون سبب كبت الألم الناجم عن الإصابة هو تنشيط الخلايا العصبية الأفيونية في السنجابية المحيطة بالمسال، كما هو الحال في التسكين الناجم عن الإجهاد.

القشرة الدماغية والشعور بالألم

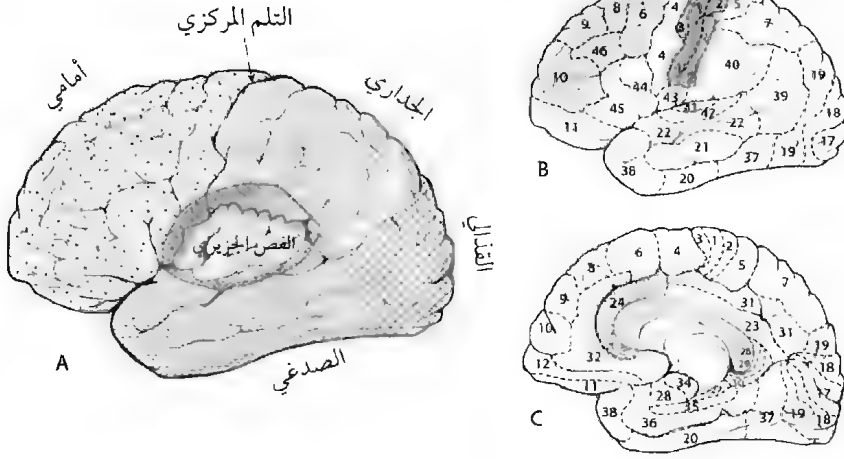
اعتبرت نظرية المصفوفة العصبية تقدماً مهماً لأنها أوضحت كيف يتم تعديل تجربة الألم من خلال الخلايا العصبية المسؤولة عن الوعي والخوف والمكافأة. لكن هذه الخلايا العصبية تغير الألم وحسب. ولعل الميزة المفقودة والضرورية جداً هي فهم سبب الألم. كما في حالة المريض الذي خضع لعملية بضع الفص: كان يدرك أنه تعرض لحروق خطيرة لكنه لا يبالي لأنه لم يكن يعاني من الألم. وبالتالي، فإن الوعي والألم ينطويان على نظامين عصبيين متميزين. بما أن هذا الانقسام يصعب تصوره، فإنه يجبرنا على إعادة تقييم حقيقة الألم. وقد اتفقنا بدايةً على أن الألم الناتج عن الإصابة هو التجربة الطبيعية ما لم يتم تعديله بالوحدات في المصفوفة العصبية. ونعلم أن الوجدع يمكن أن يتضاءل بسبب نظام المكافآت أو يتفاقم بسبب المخاوف الناشئة عن اللوزة الدماغية. الإدراك ضروري أيضاً، لكن كان مريض بضع الفص مدرّكاً لإصابته، فما الذي كبح ألمه؟ التفسير

المقبول هو أن رابطة أو أكثر من الروابط مع القشرة الحزامية الأمامية قد قطعت بسبب العمل الجراحي. وبالتالي، لا يحدّد الشعور بالألم من خلال مكونات المصفوفة العصبية بل ينطوي على مدخلات من الخلايا العصبية في المراكز العليا للدماغ التي تشارك في الإدراك. ببساطة، تقوم هذه الخلايا العصبية بتقييم كلّ إحساس وتحديد أيهما الأكثر أهمية بالنظر إلى العديد من الظروف الفورية التي يحدث فيها الألم. يمكن أن يعتمد التقييم على البيئة المحيطة والتوقعات وحتى المعتقدات. للبدء في فهم كيفية حدوث كلّ هذا، نحتاج إلى معرفة المزيد عن تنظيم نصفي الكرة المخية.

ينقسم كلّ نصف كرة إلى خمسة فصوص (انظر الشكل 111أ).

أربعة من هذه الفصوص (الجبهي والحداري والقذالي والصدغي) يمكن تمييزها عموماً عن طريق المعالم على السطح، في حين أن الفص الخامس، الجزيري، لا يمكن رؤيته لأنه ملتفّ تحت طية عند الحدّ السفلي من كلّ نصف الكرة مخيّة.

مباشرة تحت سطح كلّ فص توجد القشرة التي تتكون من مليارات الخلايا العصبية المسؤولة عن السلوكيات التي تفصل البشر عن الرئيسيات الأدنى. قام عالم التشريح العصبي كوربينيان برودمان، في مطلع القرن العشرين، بتلوين الخلايا العصبية في جميع أنحاء القشرة ووجد أنه يمكنه تحديد اثنين وخمسين منطقة بناءً على الاختلافات في شكلها الظاهري ونمط تنظيمها (الشكل 111ب).



الشكل 1.11 (أ) الفصوص الخمسة لنصف الكرة المخية الأيسر. كُشف
 الفص الجزيري عن طريق رفع الحافة السفلية للفص الجبهي والجداري.
 (ب) السطح الخارجي لنصف الكرة الأيسر يوضح خريطة القشرة على
 النحو الذي حدده برودمان. يشير اللون الرمادي الفاتح إلى المناطق التي
 تضم القشرة الجبهية والمنطقة الرمادية الداكنة هي القشرة الحسية الجسدية
 التي تحتوي على القزم الحسي. (ج) مقطع يبين السطح الداخلي لنصف
 الكرة الأيمن والمناطق التي تتألف منها القشرة الحزامية الأمامية (رمادي
 داكن) والجسم الثفني (رمادي فاتح).

أعطت النتائج التي توصل إليها مصداقية للفكرة الناشئة بأنه
 على الرغم من أن الدماغ يبدو متجانسًا، فإنه ينقسم في الواقع إلى
 مناطق ذات وظائف متميزة. وناقشنا فيما سبق منطقة القشرة التي
 تتلقى معلومات حسية من الجسم يمكن تعيينها على أنها قزم حسيّ.
 وكشفت التطورات التي طرأت على القدرة على رصد الإشارات
 من مناطق الدماغ وأظهر التصوير في وقت لاحق أن الخلايا

العصبية في كلّ منطقة يمكن تقسيمها إلى مناطق وظيفية أكثر تمايزاً، وتتألف الخريطة الآن من مئات المناطق الفرعية⁽³⁾. تتواصل الخلايا العصبية في كلّ منطقة فرعية مع الخلايا العصبية القشرية الأخرى، إما في نصف الكرة نفسه وإما عبر المحاور في الجسم الثفني الكبير لتصل إلى نصف الكرة المقابل. بعضها مترابط مع العصبونات في المناطق تحت القشرية، مثل المهاد الذي يرسل المعلومات إلى القشرة عبر الحواس. وتعمل مليارات العصبونات في القشرة وتريليونات من اتصالاتها على معالجة هذه المعلومات، وتتخذ قرارات بطرق غير معروفة بشأن كيفية الاستجابة للعالم المحيط.

ويمكن القول إن الإصابة هي المصدر الأهم للمعلومات، وقد حدد التصوير بالرنين المغناطيسي الوظيفي أيّ الوحدات في المصفوفة العصبية تشارك في العملية عندما نشعر بالألم. تحدث الإصابة في ظل مجموعة معينة من الظروف وتقوم ثلاث مجموعات من الخلايا العصبية القشرية بتقييم الإصابة بناءً على معرفتنا بهذه الظروف. تتكون المجموعة الأولى من العصبونات الموجودة في القشرة الحزامية الأمامية (الشكل 1.11) وتشارك في الانتباه أو إدراك الإحساس؛ وناقشناها في الفصل العاشر كجزء من المصفوفة العصبية. أما المجموعتان أو المنطقتان الثانية والثالثة (القشرة الجزيرية وقشرة الفص الجبهي) فهما مهمتان بشكل خاص لأن كلّ منهما توفر جانباً معرفياً وتقييمياً لتجربة الألم.

القشرة الجزيرية

تقع الخلايا العصبية في القشرة الجزيرية في عمق كل نصف كرة مخية (الشكل 1.11 ج) وتنقسم إلى مناطق بناءً على صلاتها بالخلايا العصبية القشرية الأخرى والقشرة الحزامية الأمامية⁽⁴⁾

وتكتسي الروابط الأخيرة أهمية خاصة. تذكر أن المدخلات من المهاد إلى القشرة الحزامية الأمامية توفر المعلومات الحسية (اللمس والبصر والسمع والشم والتذوق) التي تستحضر التصورات حول ما يحدث خارج الجسم. ولا يمكن إعطاء هذه الأحاسيس جميعها أولوية متساوية لأن البقاء يتطلب أن نركز على ما هو أكثر أهمية. وهكذا، تشكل الاتصالات بين القشرة الجزيرية والقشرة الحزامية الأمامية شبكة بارزة يتم فيها تقييم أهمية كل إحساس. ويبدو أنه يمكننا فقط الانتباه إلى إحساس واحد في أي وقت. أتذكر كيف حولنا انتباهنا من الكلب النابح إلى صفارة الإنذار من سيارة الإطفاء؟ بناءً على التجربة السابقة، اعتبرنا صفارة الإنذار أكثر أهمية من الكلب الذي ينبح. تتشكل الأهمية أيضًا من خلال الروابط مع المناطق القشرية الأخرى التي تفرض تقييمًا ذاتيًا على إحساس معين اعتمادًا على المزاج. فعلى سبيل المثال، قد يثير الإحساس شعورًا بالاشمئزاز أو الخوف أو حتى السعادة. يبدو أن الخلايا العصبية في القشرة الجزيرية متوافقة بشكل خاص مع المعلومات حول الإصابة أو الآفات الأخرى لأن التصوير العصبي يظهر باستمرار أن عصبونات القشرة الجزيرية تنشط بواسطة المنبهات الضارة، ويشير

التحفيز الكهربائي للقشرة الجزيرية أحاسيس مؤلمة، مثل الوخز أو الحرق.

لقد أضفنا الآن طبقة جديدة لفهمنا للألم. إن الروابط بين الخلايا العصبية في المهاد وتلك الموجودة في القشرة الحزامية الأمامية تجعلنا على دراية بإحساس معين، ولكن التفاعل بين القشرة الحزامية الأمامية والقشرة الجزيرية هو الذي يحدد أي إحساس بعينه يستحق الانتباه. علاوة على ذلك، ينشأ الانتباه لأن هذه التفاعلات تؤدي إلى درجة من الوجد. نحن نتوقع بالطبع أن تكون للمعلومات من المهاد حول الإصابة الأولوية وأن تؤدي إلى زيادة الاهتمام، لكن هذا ليس صحيحًا تمامًا لأننا نعلم من التجربة أنه في ظل ظروف معينة يمكن أن يصرف منبه آخر الانتباه عن الألم. قد تكون هذه مداعبة أو موسيقى أو رائحة كريهة أو أي شيء يجذب انتباهنا. على النقيض من دورها في الإلهاء، يتم تنشيط القشرة الجزيرية أيضًا عندما يكون هناك توقع للألم. وبالتالي، فإن للقشرة الجزيرية دورًا مركزيًا في تحديد ما إذا كان الألم سيؤلم أم لا، وهذا من شأنه أن يكون له آثار واضحة على علاج الألم⁽⁵⁾

قشرة الفص الجبهي

كما يوحي اسمها، تشمل قشرة الفص الجبهي (PFC) الخلايا العصبية القشرية الموجودة في المنطقة الأمامية من الفص الجبهي (الشكل 1.11 ب). ولعل وظائفها هي الأكثر أهمية بالنسبة إلى

كل ما يميزنا عن الرئيسيات الأخرى، ومع ذلك فهي من البنيات الأقل فهمًا. ترتبط الخلايا العصبية في قشرة الفص الجبهي ارتباطًا وثيقًا بجوانب كثيرة في الدماغ، بما في ذلك التفاعلات المكثفة مع مواقع أخرى قشرية وشبه قشرية وفي جذع الدماغ أيضًا. وعلى هذا النحو، تعد قشرة الفص الجبهي جزءًا أساسيًا من شبكة واسعة تميز بين الأفكار المتضاربة وتحدد من خلال التنبؤ بالنتائج المحتملة أي منها من المتوقع أن يحقق هدفًا معينًا. وسنتعلم قريبًا أن التوقع مرتبط بالمكافأة والتحفيز، وكلاهما مهم جدًا في تنظيم الألم. ويعتمد اتخاذ القرار أيضًا على ذكرى الأحداث السابقة، ولذلك فإن الخلايا العصبية في منطقة فرعية في قشرة الفص الجبهي (المنطقة 46، الشكل 1.11 ب) تتسم بأهمية خاصة لأنها تقيّم الأهمية المحتملة للألم من خلال مقارنة معرفة (إدراك) الظروف الحالية بذكرى الأحداث الماضية⁽⁶⁾ هذه الاستجابة المنطقية لإصابة أو نوع آخر من الآفات مختلفة تمامًا عن الذكريات المخزنة في اللوزة المخية، والتي تقدم استجابة انعكاسية لحالات كانت مؤلمة في الماضي.

باختصار، إذن، توفر الخلايا العصبية في القشرة الجزيرية وقشرة الفص الجبهي طبقة ثالثة لتجربة الألم.

تعمل الطبقة الأولى، النظام الحسي الجسدي، على تفسير المعلومات الأساسية حول موقع الآفة والشدة المحتملة ومدة الألم. أما الطبقة الثانية، المكون العاطفي للمصفوفة العصبية، فإنها تلفت الانتباه إلى الآفة وتعديل الألم بناءً على تجارب سابقة معينة. وتنطوي

الطبقة الثالثة على تقييم ذاتي للضرر يضيف أهمية على أساس المعرفة والسياق والظروف المخففة. لذلك يمكننا أن نقترح أن ضرر الألم ينشأ من الفعل التراكمي للخلايا العصبية في القشرة الحزامية الأمامية والقشرة الجزيرية وقشرة الفص الجبهي. وتعد أدوار القشرة الجزيرية وقشرة الفص الجبهي ذات أهمية خاصة لأنها تظهر أن تجربة الألم تعتمد على وظائف الدماغ العليا التي يمكن السيطرة عليها إراديًا.

المازوخية والسياق

يشمل مصطلح المازوخية عمومًا أي سلوك تتضاءل فيه تجربة الألم من خلال نشاط الدارات في الدماغ. ولنتأمل هنا مثال الرياضي الذي يقبل الألم إراديًا سعيًا إلى الحصول على جائزة مهمة، أي كما يقول المثل المعروف «الألم سبيل الفوز No pain, no gain»، والذي ينطوي على الوحدات العاطفية الخاصة بالوعي والمكافأة والتحفيز. والأمثلة الأكثر تعقيدًا هي الحالات التي يتم فيها تعديل الألم حسب السياق. فالمازوخية الجنسية على سبيل المثال حالةٌ يحتاج فيها الشخص إلى شكل من أشكال الألم (أو الخضوع البغيض) لتحقيق المتعة من الجنس⁽⁷⁾. عندما تعرضت مجموعة من المازوخيين طواعية لمحفز تم تصنيفه على أنه مؤلم، لم تختلف شدة الألم عن تلك التي تعرضت لها المجموعة الضابطة، وأظهرت صور الرنين المغناطيسي الوظيفي للدماغ أن المناطق نفسها التي ناقشناها آنفًا قد نُشّطت. ولكن عندما طُبّق المحفز نفسه على المازوخيين أثناء مشاهدتهم لصور مازوخية مثيرة، انخفضت شدة الألم بشكل كبير

مقارنة بالمجموعة الضابطة. أظهرت الدراسات أيضًا أنه كان هناك تنشيط متزايد في القشرة الحزامية الأمامية والقشرة الجزيرية مقارنة بها لدى الضوابط. نحن نعلم أن الخلايا العصبية في هذه المناطق تتواصل مع بعضها لإبراز الإحساس، ما يعني أن صور النشاط المازوخي قد تم تقييمها وتحديدًا على أنها مهمة لتحقيق الإثارة وتقليل الألم. أي أن الصور غيّرت السياق الذي تم من أجله إعطاء المحفز. ومن الجدير بالذكر أن المجموعة المازوخية لم تظهر أي زيادة في نشاط مناطق الدماغ المشاركة في معالجة المكافأة⁽⁸⁾ بالإضافة إلى ذلك، لم يكن تراجع الألم مرتبطًا بأي نشاط في قشرة الفص الجبهي. كان هذا النقص في تراجع الألم مثيرًا للاهتمام لأنه يتناقض مع دراسة حول كيفية استجابة مجموعة من الأشخاص المتدينين جدًا لمحفز مؤلم. أظهرت تلك الدراسة تراجعًا كبيرًا في الألم عندما شاهد المشاركون صورًا ذات أهمية دينية خاصة مقارنة بالصور التي حملت أهمية دينية ضئيلة. وكان تعديل الألم مرتبطًا بزيادة النشاط في قشرة الفص الجبهي. كما هو الحال مع المازوخين، غيّرت الصور المعروضة السياق الذي تم فيه تطبيق الحافز المؤلم؛ وبذلك الطريقة، شمل تقييم السياق دارات في قشرة الفص الجبهي، وليس في القشرة الجزيرية التي كان يعتقد أنها مرتبطة بذاكرات قوية عن التجارب الدينية الإيجابية. تُظهر دراسات المازوخين والمتدينين كيف يمكن للسياق إشراك مناطق مختلفة من الدماغ لتخفيف الألم. سنناقش الآن العديد من المواقف التي يمكن فيها التلاعب بالسياق لتقليل الألم.

أثر الدواء الوهمي

من المؤكد أن التسكين الناجم عن الإجهاد هو مثال واقعي جدًا عن كيفية تنظيم الدماغ للألم، ولكنه في شكله الأكثر تطرفًا هو في الأساس استجابة انعكاسية لحالة تهدد الحياة. ولعل المثال الأكثر عمقًا وقيمة سريريًا عن كيفية تحكم العقل في الألم هو تأثير الدواء الوهمي، وهي ظاهرة رائعة تحدث عندما يخفف الألم عن طريق العلاج الوهمي⁽⁹⁾. يمكن أن يكون الدواء الوهمي متنوعًا مثل حبة مزيفة أو حقنة ملحية أو حتى طقوس معينة. تشير الروايات القصصية في الأدبيات الشعبية ودراسات المرضى عبر التاريخ بوضوح إلى أنه يمكن تخفيف الألم من خلال العلاجات التي ليس لها تأثير علاجي مباشر. لقد سمعنا جميعًا قصصًا عن المحتالين الذين استفادوا من بيع الإكسيرات «السحرية» التي لا تحتوي في الواقع على أي مكونات مخففة للألم. وبالمثل، اكتسب شعب الشامان وما شابههم السلطة عبر إقناع الناس بأن الألم يمكن أن يخفف عن طريق طقوس سرية لا يعرفها أحد سواهم. وبطبيعة الحال، كان هناك العديد من المشككين من الأطباء وغيرهم في القطاع الطبي الذين جادلوا بأنه إذا كان من الممكن تخفيف الألم عن طريق إجراء وهمي فإن الشخص الذي يدّعي أنه يعاني من الألم كان يكذب أساسًا. ووضّح حدّ للمشكلة عندما أظهرت الدراسات الدقيقة بوضوح أن ما يقرب من 33 في المئة من المرضى الذين يعانون من الألم يشعرون بالراحة بعد تناول حبوب السكر⁽¹⁰⁾. ولكن بمجرد قبول

الدواء الوهمي كطريقة صالحة لتخفيف الألم، أصبح من الضروري اكتشاف كيفية كبح الألم بواسطة علاج ليس له أي صلة بالمسار المستقبل لحسّ الألم.

السياق

اتضح أن نجاح أو عدم نجاح الدواء الوهمي في تخفيف الألم يعتمد على العديد من العوامل، منها مَنْ الشخص الذي يعطي الدواء الوهمي، الطبيب أم شخص غريب، ومعرفة العلاج، والتشجيع اللفظي، والمزاج. عمومًا، من المرجح أن يخفف الدواء الوهمي الألم إذا صدّق المريض أن العلاج سيكون ناجحًا. وبالتالي، إذا كان المريض يتناول حبة تقضي على ألمه، فسيستمر تخفيف الألم إذا أعطي المريض عن غير علم حبة تبدو هي نفسها ولكنها في الواقع دواء وهمي. وعلى النقيض من ذلك، إذا شكك المريض في نجاح العلاج، فمن غير المرجح أن يكون الدواء الوهمي ناجحًا. يرتبط نجاح العلاج عندئذٍ بمعرفة المريض أن الحبوب نجحت في الماضي وأن يتوقع أن الألم سوف يخفف. ونحن نعلم الآن أن هاتين الخاصيتين تنشأان من الدارات في القشرة الجزيرية وقشرة الفص الجبهي. لذا فإن الخطوة المنطقية التالية هي معرفة أجزاء الدماغ التي تنشط لدى المرضى الذين تناولوا دواءً وهميًا.

تأثير الدواء الوهمي ونشاط الدماغ

قدم التصوير بالرنين المغناطيسي الوظيفي للمرضى الذين يظهرون تأثير الدواء الوهمي الناجح لقطة جيدة بشكل معقول لمناطق الدماغ النشطة عند كبح الألم⁽¹⁷⁾ كشفت الصور باستمرار زيادة النشاط في قشرة الفص الجبهي، والنواة المتكئة والسنجابية المحيطة بالمسال وتراجع النشاط في المهاد والقشرة الحزامية الأمامية والقشرة الحسية الجسدية واللوزة المخية والقشرة الجزيرية الأمامية والجل الشوكي. وأظهرت دراسات أخرى أن قشرة الفص الجبهي مرتبطة بالقشرة الحزامية الأمامية والسنجابية المحيطة بالمسال والتي ترتبط بدورها بالنواة المتكئة. بالنظر إلى ما تعلمناه عن دور هذه المناطق في الألم، يمكننا تجميع كل هذه المعلومات معًا في سرد يشرح كيف يمكن للدواء الوهمي أن يكون فعالًا يكون الشخص الذي يتلقى الدواء الوهمي في بيئة تعزز الاعتقاد بأن العلاج سيكون ناجحًا. ويتضمن ترسيخ الاعتقاد تنشيط الخلايا العصبية القشرية في قشرة الفص الجبهي التي ترسل إشارات موجهة إلى مراكز الدماغ الأخرى مثل القشرة الحزامية الأمامية والنواة المتكئة. تذكر أن قشرة الفص الجبهي والقشرة الحزامية الأمامية شاركتا أيضًا في تقليل الألم لدى الأشخاص المتدينين الذين شاهدوا صورًا ذات أهمية خاصة.

كما أن النواة المتكئة جزء من نظام المكافآت وتحفز المشارك على تناول الحبوب. وتقلل المدخلات إلى القشرة الحزامية الأمامية من

نشاط خلاياها العصبية، ونعلم أنّ هذا من شأنه أن يقلل من الوعي الأولي بالألم. تؤدي التدخلات من قشرة الفص الجبهي إلى السنجابية المحيطة بالمسال إلى تنشيط الخلايا العصبية الأفيونية التي تنحدر محاورها إلى الحبل الشوكي، حيث يمنع تحرر المواد الأفيونية النقل المشبكي عند المشبك بين الخلايا العصبية من الدرجة الأولى والثانية في المسار المستقبل للألم. كما يمنع هذا كمونات العمل المستثارة بالآفات من الصعود إلى الدماغ ويفسر تراجع النشاط في المهاد والقشرة الحسية الجسدية والقشرة الحزامية الأمامية. من المسلم به أن بعضًا من هذا هو محض تخمين، ولكن الدور الأساسي للسنجابية المحيطة بالمسال يدعمه اكتشاف أن تأثير الدواء الوهمي يكبحه عقار النالوكسون، والذي كما نذكر يحجب المستقبلات الأفيونية.

تعزز هذه الدراسات الاستنتاج السابق بأن مكونات المصفوفة العصبية لا تشمل نظامًا مغلقًا تمامًا بل يمكن أن تحكمه قرارات مفروضة من مراكز أعلى. تعتبر دراسات تأثير الدواء الوهمي مهمة لأنها تظهر أن تنشيط السنجابية المحيطة بالمسال يتم التحكم فيه من قبل الدارات في قشرة الفص الجبهي والقشرة الجزيرية. ونظرًا إلى أن هذه الدارات تمارس تحكمًا إراديًا على السنجابية المحيطة بالمسال، يجب أن يكون من الممكن كبت الألم عن طريق التنشيط المتعمد لقشرة الفص الجبهي والقشرة الجزيرية.

بالإضافة إلى تأثيراته على الألم، يمكن للدواء الوهمي تنشيط مراكز الدماغ التي تتصل بمنطقة تحت المهاد التي ناقشناها سابقًا.

سيؤدي الناتج الذي يصدر عن تحت المهاد إلى تفعيل وظائف عصبية ذاتية، ويظهر المشاركون في مجموعات الدواء الوهمي تغيرات في معدل ضربات القلب وضغط الدم. لقد أدى الارتباط بين تأثير الدواء الوهمي والوظائف الجسدية إلى فكرة أن الدواء الوهمي يمكن أن يقضي على سبب الألم. لسوء الحظ، قررت العديد من الدراسات أن هذا التفاعل بين العقل والجسم لا يحدث.

التنويم المغناطيسي

من الدروس المستفادة من المناقشة حول الدواء الوهمي أنه يمكن التحكم في تجربة الألم من خلال تنظيم نشاط الخلايا العصبية في القشرة الحزامية الأمامية والسنجابية المحيطة بالمسال. يؤدي تقليل النشاط في القشرة الحزامية الأمامية إلى تخفيف الألم عن طريق تقليل الوعي، في حين يؤدي تنشيط الخلايا العصبية في السنجابية المحيطة بالمسال إلى تحرر المواد الأفيونية الداخلية في الحبل الشوكي مما يغلق طريق المسار المستقبل للألم إلى المهاد.

أدركت العديد من الثقافات القديمة، وخاصة تلك الموجودة في الشرق والهند، أن بعض الناس يمكن وضعهم في حالة تشبه النشوة حيث يكون لديهم إدراك ضعيف للواقع، فاستخدموا بناءً على ذلك أشكالاً مختلفة من التأمل لتقليل إجهادهم وتحسين صحتهم. قام فرانز مسمر، وهو طبيب ألماني، بنشر نسخة من هذه الممارسات في منتصف القرن التاسع عشر في أوروبا حيث كان قادرًا

على استثارة حالة يكون الناس فيها «منومين مغناطيسيًا». يعتبر «مسمر» الآن عرابًا لما يسمى اليوم بالتنويم المغناطيسي⁽¹²⁾. استخدم مسمر مجموعة متنوعة من الأساليب لتنويم رعاياه مغناطيسيًا وغالبًا ما استخدم الموسيقى التي اعتقد أنها طريقة لتجاوز العقل الواعي. وعلى الأرجح، كانت الموسيقى إلهاء جعل المشاركين على وعي تام بشيء ما بدلًا من كل شيء، ولهذا السبب غالبًا ما يشغل أطباء الأسنان الموسيقى في عياداتهم. وأدخل التنويم المغناطيسي في الممارسة الطبية ولكن سرعان ما فقدت شعبيتها لأنها أصبحت مرتبطة بالألعاب الخفية والسحر ولكن شهد التنويم المغناطيسي عودة إلى الحياة أخيرًا (تحت اسم العلاج بالتنويم المغناطيسي) لعلاج الألم والقلق والأرق ومشاكل أخرى.

لسوء الحظ، يمكن لحوالي 10 في المئة فقط من الناس الدخول في غيبوبة تنويمية عميقة. كما يمكن لمعظمهم تحقيق مستويات متوسطة، ولكن 10 في المئة من الناس لا يمكن تنويمهم مغناطيسيًا على الإطلاق. يدخل أولئك القادرون على التنويم المغناطيسي العميق في حالة يزداد فيها تركيز الاهتمام ويقل الوعي بالمحيط.

قامت مجموعة في ستانفورد برئاسة الدكتور ديفيد شبيجل بدراسة المرضى تحت التنويم المغناطيسي لتحديد مناطق الدماغ المعنية⁽¹³⁾. يرتبط الوعي بالقشرة الحزامية الأمامية، وبالفعل وجدوا أن صور الدماغ لدى الأشخاص الذين خضعوا للتنويم المغناطيسي العميق أظهرت تراجع النشاط في القشرة الحزامية الأمامية مثل

أولئك الذين يؤمنون بالدواء الوهمي. والأمر الأكثر إثارة للاهتمام هو ما حدث عند تعريض الأشخاص المنومين مغناطيسيًا لنموذج الألم. عندما قيل لهم إنهم سيواجهون الألم، كانت هناك زيادة في نشاط القشرة الحزامية الأمامية، بينما عندما قيل لهم إنهم لن يشعروا بالألم في الواقع، كان هناك انخفاض في نشاط القشرة الحزامية الأمامية. ارتبطت هذه التغيرات أيضًا بنشاط المناطق في القشرة الجبهية وغيرها من المناطق القشرية، مما يفسر لماذا أظهر الأشخاص المنومون مغناطيسيًا قدرة معززة على التركيز على كائن أو فكرة معينة. كانت هذه الدراسات مهمة على وجه الخصوص لأنها أظهرت أن الزيادة أو الانخفاض في الشعور بالألم يرتبط مباشرة بنشاط الخلايا العصبية في القشرة الحزامية الأمامية.

العلاج بوخز الإبر

نشأ الوخز بالإبر في الصين قبل ألفي عام على الأقل على أنه علاج للمرض. وينطوي على إدخال إبر رقيقة جدًا إلى أعماق مختلفة في نقاط مختلفة على طول اثني عشر خط طول يعتقد أنها تسير عبر الجسم⁽¹⁴⁾ ويُعتقد أن كل خط طول ينقل قوة من قوى الحياة، تشي qi، والتي تحتوي على مكونين: الين (الخمول والظلام) واليانغ (النشاط والنور). يرتبط كل خط طولي بمجموعة محددة من الأعضاء. يحدث المرض أو الألم عندما يكون هناك عدم توازن بين القوتين؛ والهدف من الوخز بالإبر هو التلاعب بخطوط الطول لاستعادة التوازن. انتشر الوخز بالإبر في البداية في اليابان والهند

ويمارس الآن في جميع أنحاء العالم. ولكن لا يوجد هيكل تشريحي أو معلم يحدد خط الطول. وبالتالي، سيختلف مكان وضع الإبر بين الممارسين، وكذلك العمق، وفي بعض الممارسات يتم كهربة الإبر. على الرغم من الذاتية الواضحة التي تظهر من خلال كل هذا التباين، تظهر الأدلة أن الوخز بالإبر أكثر فعالية من الدواء الوهمي، خاصة لعلاج ألم أسفل الظهر. وكما هو متوقع، تظهر دراسات التصوير أن العديد من مناطق الدماغ مشاركة في ذلك، ولذا لا يمكن إسناد التأثير حتى الآن إلى أي من وحدات مصفوفة الألم. ومع ذلك، هناك بعض الأدلة على أن الوخز بالإبر يخفف الألم عن طريق التسبب في تحرير المواد الأفيونية. أي أن الوخز بالإبر يعمل مثل الدواء الوهمي، من خلال تنشيط الخلايا العصبية في السنجابية المحيطة بالمسأل⁽¹⁵⁾

التأمل

يظهر التنويم المغناطيسي وتأثير الدواء الوهمي أن الدماغ يمكن أن يخدع لجعله يتجاهل الألم. ولكن هاتين العمليتين تثيرهما عوامل خارجية مثل المنوم المغناطيسي أو الشخص الذي يقدم الدواء الوهمي. أما التأمل، من ناحية أخرى، فهو طريقة يكون فيها الممارسون هم المتحكمين، مما يجعل التأمل متاحًا على نطاق أوسع كطريقة لتخفيف الألم. يمارس الرهبان البوذيون التأمل منذ آلاف السنين بزعم أن الممارسين يمكن أن يفصلوا الألم عن الوعي بوجود الإصابة. يجب أن نتذكر أن هذا بالضبط ما ذكره مرضى جراحة

الفص. في الفصل التالي، سنشرح كيف قدمت معرفتنا بالمصفوفة العصبية الدعم لقدرة الممارسات التأملية المختلفة على تغيير تجربة الألم بشكل جذري وكيف تغير هذه الممارسات إمكانية علاج الألم دون عقاقير.

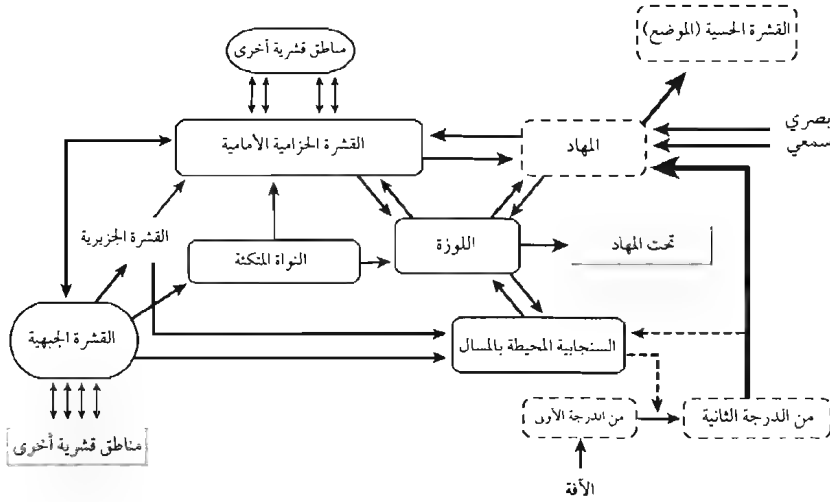
(12)

العقل المنظم للعقل

مصفوفة الألم

لطالما كان تخفيف الألم هدفًا عبر التاريخ المكتوب، واعتمدت الثقافات الغربية خصوصًا إلى حد كبير على العوامل الصيدلانية مثل الإكسيلات والمواد الأفيونية في العصور القديمة، وأخيرًا، الأدوية المصممة خصيصًا لمهاجمة الأهداف الجزيئية في المسار المستقبل للألم. وفي حين لا يزال هناك أمل في أن يظهر مسكن فعال للألم المزمن، فإن الألم لا يزال قائمًا بالنسبة إلى العديد من الناس ولا أمل لديهم في علاجه. ولكن من حسن الحظ، وفي ضوء التطورات الأخيرة في علم الأعصاب، يوجد الآن من الأسباب ما يكفي للتفكير في الأساليب غير الدوائية للسيطرة على الألم. وبوسعنا التفاؤل بفضل ما تعلمناه عن العناصر الأساسية الثلاثة التي تنظم الألم: الوحدات الحسية الجسدية والعاطفية للمصفوفة العصبية ومراكز الإدراك المعرفي في مناطق محددة من القشرة الدماغية. نظرًا إلى أن هذه الوحدات والأنظمة لا تعمل في عزلة عن بعضها بل

كمكونات لشبكة مترابطة واسعة، يمكننا الآن تجميعها معًا ضمن مصفوفة الألم (الشكل 1.12). يعكس هذا الامتداد للمصفوفة العصبية أن الوحدات في النظام العاطفي يتم تنظيمها من خلال نشاط الدارات في المناطق القشرية الجبهية والجزيرية التي ناقشناها في الفصل السابق. وسنستكشف في هذا الفصل كيف يمكن استغلال هذه النتائج لبدء حقبة جديدة من علاج الألم يتم فيها التلاعب بالوحدات داخل المصفوفة عمدًا من أجل علاج الألم المستمر والمزمن.



الشكل 1.12 مصفوفة الألم. تتكون من الترابطات بين مناطق القشرة والوحدات في النظام العاطفي (المربعات السوداء) والجهاز الحسي الجسدي (المربعات المتقطعة) التي تشكل المصفوفة العصبية. تنشط الخلايا العصبية في تحت المهاد، الجهاز العصبي الذاتي الذي يتحكم في استجابات الجسم للألم، مثل العبوس أو البكاء أو التعرق.

الألم الشديد الممتد وتغيرات في مصفوفة الألم

نحن بحاجة إلى أن نكون أكثر دقة في مصطلحاتنا، لذلك سنحدد نوعين من الألم طويل الأمد. الألم المستمر هو استجابة طبيعية لتدخلٍ ما مثل الجراحة أو لإصابة خطيرة أو التهاب. ويُتوقع أن يستمر لمدة لا تزيد على أربعة إلى خمسة أيام ويختفي عندما تعالج الآفة. يمكن علاج الألم المستمر عادة باستخدام المسكنات الموصوفة على المدى القصير، ولكن في بعض الحالات يكون الألم شديدًا عند المريض ويتطلب أخذ مسكناتٍ لها آثار جانبية خطيرة غير مرغوب فيها. الألم المزمن هو استجابة غير طبيعية للآفة أو التدخل وهو حالة يستمر فيها الشعور بالألم كلَّ يوم لمدة ثلاثة أشهر أو أكثر ويستمر لفترة طويلة بعد فترة الشفاء المتوقعة. وتشمل الأمثلة آلام أسفل الظهر وحالات مثل متلازمة الألم الناحي المركب، ومتلازمة القولون المتهيج، وآلام السرطان، وأشكال معينة من الألم العصبي. معظم أنواع الألم المزمن لا تستجيب للعلاجات باستثناء استخدام المواد الأفيونية على المدى الطويل مع جميع المشاكل المصاحبة لها. يمكن أن يكون الألم المزمن مستمرًا أو يحرّض من قبل محفزٍ بسيط لا يتجاوز حد اللمسة الطفيفة. والأكثر إحباطًا هو الألم المزمن الذي لا يوجد له سبب معروف. فالألم العضلي الليفي، على سبيل المثال، هو اضطراب عضلي هيكلي يتميز بألم ووهن مزمنين (فرط التألم والألم المخالف) دون دليل على وجود اعتلال في الأنسجة المحيطة.

الخبر السار هو أن الدراسات القائمة على تصوير المرضى الذين يعانون من ألم مزمن أسفل الظهر أو ألم عضلي ليفي تشير إلى أن الألم ناتج من نشاط غير طبيعي في دارة أو أكثر من الدارات العصبية في مصفوفة الألم⁽¹⁾ هذا يعني أننا لسنا مضطرين إلى البحث في أي مكان آخر في الدماغ عن السبب. والشائع عمومًا هو ارتفاع نشاط القشرة الجذيرية وقشرة الفص الجبهي والقشرة الحزامية الأمامية واللوزة المخية (الشكل 1.12). ويبدو أن تنشيط قشرة الفص الجبهي على وجه الخصوص يرتبط بشدة آلام الظهر المزمنة، ونحن نعلم أن زيادة النشاط في اللوزة المخية ستضيف عنصرًا من الخوف. هناك أيضًا بعض المؤشرات على التغيرات في الترابطات بين مكونات المصفوفة لدى مرضى الألم المزمن. ولكن الخبر السار جدًا أن هذه التغيرات غير الطبيعية في النشاط والترابط يمكن عكسها على ما يبدو عندما يعالج الألم المزمن بنجاح.

على الرغم من أن هذه الدراسات بدت وكأنها تستبعد دورًا للمسار المستقبلي للألم في حالة الألم المزمن، لكنها أجريت على مرضى يعانون من ألم راسخ بالفعل. سنناقش فيما يلي كيف يمكن لحجب مواقع معينة في هذا المسار أن يمنع الألم من الانتقال إلى النقطة التي يصبح فيها مزمنًا. ونود الآن التركيز على كيفية تأثير التفاعل بين الوحدات المختلفة في مصفوفة الألم على تجربة الألم.

تعديل الألم من خلال المكونات العاطفية والمعرفية لمصفوفة الألم
لقد تعلمنا أن المسار المستقبل للألم ينقل المعلومات المتعلقة
بشدة الآفة إلى المهاد ثم إلى القزم الحسي في القشرة الحسية. تترجم
هذه المعلومات إلى إشارات ترمز إلى شدة ومدة الألم وموقع الآفة.
بالإضافة إلى ذلك، تنقل المجموعات الفرعية من الخلايا العصبية
في المهاد هذه الإشارات إلى المراكز العاطفية في الدماغ التي بدورها
تتواصل مع الأنظمة القشرية المسؤولة عن السلوكيات العليا
(الشكل 1.12). هذا الوصف للألم لم يكن من الوارد تصويره قبل
بضعة عقود. ما يعنيه هو أن التفاعل بين جميع هذه الأنظمة سيحدد
في نهاية المطاف إدراك وجود الآفة وما إذا كنا نعاني من الألم وإلى
أي درجة.

الألم النفسي الجسدي

ثمة سؤال مهم يطرح نفسه في هذا السياق عما إذا كان التفاعل
يحدث في اتجاه واحدٍ أساسًا (أي من المسارات الحسية الجسدية إلى
الوحدات العاطفية) أم أنه يحدث في الاتجاه المعاكس أيضًا؟ وقد
أدى هذا الاحتمال المثير للاهتمام إلى الاعتقاد بين بعض الأطباء
الذين يعالجون الألم بأن الدماغ (النفس) يمكن أن يسبب الألم
بشكل مباشر في الجسم (الجسد) وأنه يمكن أن يحدث في غياب أي
مرض خارجي. لإعادة صياغة القضية بمصطلحات أكثر عصرية،
يدّعي الباحثون أن الألم المزمن يمكن أن ينشأ حصريًا من وحدات

التنشيط في مصفوفة الألم. وسواء حدث ذلك أم لم يحدث، فإن له آثارًا واضحة على علاج الألم وقاد إلى صراع كبير بين العاملين في مختلف المهن الطبية الذين يتعاملون مع المرضى الذين يعانون من الألم. ونحن نعلم أنّ الدماغ يتواصل مع الجسد من خلال تحفيز تحت المهاد الذي ينشّط عندئذٍ الجهاز العصبي الذاتي. وناقشنا في الفصل السابع أن الجهاز العصبي الذاتي ينظّم الوظائف الجسدية الأساسية، مثل ضربات القلب ومعدل التمعج المعوي، ويتحكم في تحرير عوامل الإجهاد التي تؤثر على التمثيل الغذائي ووظيفة الجهاز المناعي. وبالتالي، يمكن للقلق أو الغضب الشديد أو الإجهاد الذي يستثير التنشيط المفرط لمنطقة تحت المهاد أن يسبب الألم بعدة طرق، إما عن طريق زيادة تحرير الحمض في المعدة، ما قد يسبب القرحات، وإما عن طريق انقباض الأوعية الدموية وبالتالي حرمان الأعصاب من الدم (نقص التروية)، وإما عن طريق تحفيز الجهاز المناعي الذي يثير حالة التهابية. أكثر أنواع الألم النفسي الجسدي شيوعًا هي الصداع الإقفاري والتهاب القولون التقرحي. يمكن أن يؤدي الإفراط في تحفيز تحت المهاد أيضًا إلى تفاقم الألم الناجم عن الحالات الموجودة بالفعل، كما هو الحال في التهاب المفاصل الروماتيزمي. الأهم من ذلك هو أن هذه الاضطرابات النفسية الجسدية المؤلمة ستظهر كاضطراب جسدي أو تلف في الأنسجة في الجسم وبالتالي تتوافق مع ما نعرفه عن وظيفة الجهاز العصبي. يمكن اعتبار الآلام التي يعاني منها أولئك الذين يشعرون بالحزن نوعًا من الألم النفسي الجسدي. وتقديرًا لأهمية هذه النتائج، وافق

المجلس الأمريكي للتخصصات الطبية والمجلس الأمريكي للطب النفسي وعلم الأعصاب على افتتاح تخصص في الطب النفسي الجسدي في عام 2003.

السؤال الأكثر إزعاجًا هو ما إذا كان من الوارد أن يعاني الدماغ من ألم ناشئ عن بنية معينة في الجسم عندما لا يكون هناك مرض؟ غالبًا ما يصنف المرضى الذين يعانون من هذا النوع من الألم على أنهم هستيريون أو مهلوسون. الفرضية الكامنة وراء هذا النوع من الألم النفسي الجسدي مستمدة من الدراسات الرائدة التي أجراها سيغموند فرويد (1868-1939)، عراب التحليل النفسي، الذي أدرك تعقيدات الدماغ وصاغ النظريات لشرح السلوك البشري⁽²⁾. حيث افترض أن الدماغ يعمل على مستويات مختلفة من الوعي. وأنّ الأهم عند دراسة الألم هو الصراع الدائر بين العقل الواعي واللاواعي. نظر فرويد إلى العقل اللاواعي على أنه مستودع للدوافع البدائية وذكريات الأحداث المؤلمة التي يجب قمعها لأن التعبير عنها عبر الغضب أو السلوكيات المدمرة الأخرى يمكن أن يؤدي إلى اضطراب في المجتمع ونبذ محتمل. أما وظيفة الدماغ الواعي بحسب فرويد فهي إبقاء هذه المشاعر تحت السيطرة، وذلك عن طريق إثارة أعراض مؤلمة في الجسم لتكون مصدر إلهاء. ويعتقد أنصار هذه النظرية أنها تفسّر العديد من أنواع الألم المزمن وأنه يمكن تخفيف هذه الآلام من خلال العلاجات القائمة على التحليل النفسي الذي يخفف من الكبت⁽³⁾. لم يقبل المجتمع الطبي

هذه الأفكار على نطاق واسع. وعلى المستوى المفاهيمي البحت، من الصعب تصديق أن استبدال الألم الموهن بالتعبير عن الغضب هو استراتيجية حكيمة للبقاء على قيد الحياة. بالإضافة إلى ذلك، هناك عامل مهم في هذا النوع من الألم النفسي الجسدي وهو أنه يتموضع في منطقة معينة من الجسم. يتطلب التعرف على المصدر تنشيطاً مباشراً من قبل الدماغ لتلك المناطق في القزم الحسي، ومع ذلك لم يعثر الباحثون بعد على المسارات التي يمكن أن تتوسط هذا التنشيط. أخيراً، والأهم أننا لا نستطيع أن ننسب الوظائف إلى اللاوعي لأننا ببساطة لا نعرف ما هو أو أين يقيم. لا توجد صور الرنين المغناطيسي الوظيفي للعقل الباطن أثناء العمل، لذلك فهو بناء نظري بحت. إن قيمة تعريف وفهم وظائف الوحدات في المصفوفة هي الأمل في أن نتمكن بطريقة ما من تغيير أنشطة الوحدات الرئيسية للحدّ من الألم. لقد نجح بعض أتباع نظرية فرويد في تخفيف الألم، ولكن كما هو الحال مع معظم الأساليب البديلة، يجب إثبات أن ذلك لم يكن بسبب الاختيار الدقيق للمرضى كما لو أنهم يعتمدون على تأثير الدواء الوهمي.

باختصار، ليس هناك شك في أن الألم الجسدي يمكن أن ينشأ عن النشاط المفرط لدارات الدماغ المرتبطة بمنطقة تحت المهاد وهذا النوع من الألم النفسي الجسدي يمكن علاجه بالأدوية أو المشورة للحدّ من القلق أو الأسباب الأخرى المسببة. سنعيد النظر في الحالات اللاحقة لما يسمى بالألم المركزي الذي ينشأ فيه

الألم حصرياً من تنشيط المهاد. هذا نادر جداً، ولا يوجد دليل في الوقت الراهن يدعم فكرة أن معظم أنواع الألم المزمن ترجع إلى قمع المشاعر البدائية في العقل اللاواعي.

هدفنا الآن معرفة كيف يمكن تسخير قوة العقل لتخفيف الألم؛ يستلزم هذا المسار تحديد الوحدات داخل المصفوفة التي تعتبر ضرورية للتعبير عن الألم المستمر والمزمن.

يتضاءل الألم من خلال المعرفة والإيمان والمكافأة

إن دارات القشرة الحزامية الأمامية هي من بين أهم المستفيدين من المعلومات الواردة من المهاد (الشكل 12 1). أظهرت الدراسات القائمة على التصوير زيادة النشاط العصبي في القشرة الحزامية الأمامية بعد التعرض لإصابة ما وانخفاض النشاط لدى المرضى الذين تم علاجهم بنجاح من الألم باستخدام دواء وهمي أو كانوا تحت تأثير التنويم المغناطيسي (الجدول 12 1). وعلى الرغم من أنه من الواضح أن القشرة الحزامية الأمامية مهمة لإدراك وجود الإصابة، فإننا نعلم أن الإدراك لا يعني المعاناة. بل إن المدخلات إلى القشرة الحزامية الأمامية هي التي تجعل الآفة مؤلمة، لذلك نحن في حاجة إلى تحديد أصل هذه المدخلات من أجل فهم كيفية تخفيف الألم.

الجدول 1.12 التغيرات في نشاط مكونات مصفوفة الألم
في ظل الظروف المحددة

الإصابة	الدواء الوهمي	التنويم المغناطيسي	التوقع	الانتباه
التلفيف خلف المركزي	زيادة	انخفاض	زيادة	
المهاد	زيادة	انخفاض	انخفاض	
القشرة الحزامية الأمامية	زيادة	انخفاض	انخفاض	زيادة
القشرة الجزيرية	زيادة	انخفاض	زيادة	انخفاض
قشرة الفص الجبهي	زيادة	زيادة	انخفاض	زيادة
السنجابية المحيطة بالمسال	زيادة*	زيادة	زيادة	زيادة
اللوزة الدماغية	زيادة**	انخفاض		
النواة المتكئة		النواة المتكئة		

تشير المربعات المفتوحة إلى أن مكّون الاستجابة لم يتم رصده. PCG: التلفيف خلف المركزي؛ ACC: القشرة الحزامية الأمامية؛ IC: القشرة الجزيرية؛ PFC: قشرة الفص الجبهي؛ PAG: السنجابية المحيطة بالمسال. * بعد الإصابة الشديدة أو الإجهاد. ** عندما ينطوي على الخوف.

في الفصل السابق، قدمنا أدلة حصلنا عليها من المشاركين المنومين مغناطيسيًا بأن النشاط في القشرة الحزامية الأمامية مهم للجانب الموجه من الألم. الآن دعونا نفكر في ما يحدث عند إبلاغ الأشخاص المنومين أننا سنعطيههم منبهًا مؤلمًا لكنهم لن يشعروا بالألم. فأفادوا أنهم عانوا من ألم بسيط وأظهر التصوير المتزامن انخفاضًا في نشاط القشرة الحزامية الأمامية. وهكذا، يبدو أن

المعرفة قبل تقديم المنبه المؤلم غيّرت بطريقة أو بأخرى نشاط القشرة الحزامية الأمامية والألم. إن المعرفة بالطبع تعدّ خاصية تميّز الخلايا العصبية في القشرة الدماغية، وبالتالي أشارت لنا بأن هناك زيادة في نشاط الخلايا العصبية في القشرة الجزيرية لدى الأشخاص المنومين مغناطيسيًا الذين أبلغوا عن انخفاض الألم (الجدول 1.12). تذكر أن التفاعل بين القشرة الحزامية الأمامية والقشرة الجزيرية مهمٌ في تحديد ما إذا كان هناك شعور بالألم. كما تراجع نشاط القشرة الحزامية الأمامية استجابةً لمنبه مؤلم عندما عالجنا المرضى بنجاح باستخدام دواء وهمي (الجدول 1.12). في هذه الحالة، كان المرضى يعتقدون أو يتوقعون أن الدواء الوهمي سينجح وكان هذا مرتبطًا بزيادة في نشاط دارات قشرة الفص الجبهي وانخفاض الاستجابات لمنبه الألم في القشرة الحزامية الأمامية ومناطق أخرى من المصفوفة ذات الصلة بتخفيف الألم. يشير تنشيط المدخلات إلى القشرة الحزامية الأمامية من القشرة الجزيرية وقشرة الفص الجبهي أثناء تجربة الدواء الوهمي والتسكين الناجم عن التنويم المغناطيسي إلى أهمية القشرة الدماغية في تعديل الألم. ومن بين المحاذير أن أدوار القشرة الجزيرية وقشرة الفص الجبهي هي بلا شك أكثر تعقيدًا بكثير مما هو موضح هنا. نحن نعلم أن هذه المناطق تتواصل مع الدارات القشرية الأخرى ومع بعضها (الجدول 1.12)، وبالتالي فإن التعامل مع كلّ منطقة منها كنظام معزول هو تبسيط مفرط. فهي مكونات لشبكة الإدراك المعرفي الأوسع التي تتخذ القرارات بناءً على مدخلات من الأنظمة الحسية وبنوك الذاكرة والمراكز العاطفية. تشارك قشرة الفص

الجبهي على وجه الخصوص في توجيه أفكارنا وعواطفنا بذكاء للتكيف مع الظروف الحالية. لا نعرف جميع التفاصيل بعد ولكن لا يزال بإمكاننا افتراض أن تنشيط الدارات داخل القشرة الجزيرية أو قشرة الفص الجبهي سيكون له تأثير كبير على تجربة الألم.

يوضح الجدول 1.12 أن الخلايا العصبية في النواة المتكئة تنشط لدى المرضى الذين تراجعت آلامهم بنجاح باستخدام الدواء الوهمي. كما ذكرنا سابقاً، تؤدي هذه الخلايا العصبية دوراً رئيسياً في تقييم قيمة الإجراء المقترح ولديها اتصالات واسعة بالدارات العصبية في جميع أنحاء الدماغ، بما فيها مراكز الإدراك المعرفي في قشرة الفص الجبهي وشبكات الإدراك في القشرة الحزامية الأمامية. تتمثل الوظيفة الأساسية لكل هذا الترابط في تحديد ما إذا كان تحقيق هدف معين سيكون مجزياً بما يكفي لتبرير الجهد الذي سيكون ضرورياً أم لا. وجد العلماء الذين يدرسون السلوك أن البشر لديهم نظام قيم فطري يقدر على الإنجاز أكثر إذا كان يتطلب جهداً. وهكذا نحصل على رضا أكبر عند نيل درجة عالية في الرياضيات إذا درسنا كثيراً مما لو حصلنا على الدرجة بسهولة. يمكن أن يكون الألم أيضاً مصدراً للمكافأة والتحفيز وتساهم النواة المتكئة في اتخاذ قرار بأن تحمل بعض الألم سيكون مقبولاً لأن المرء يؤمن أن المكافأة مهمة بما فيه الكفاية. إذا درسنا الجملة السابقة بعناية، فإننا نرى أن هناك في الواقع عنصرين لهذا القرار - القبول والإيمان. عند ربط هذا بحياتنا الخاصة، قد نكون على استعداد لقبول الألم الناجم

عن رفع الأوزان الثقيلة أثناء التدريب، أو الركض إلى خط النهاية إن كنا نؤمن أن للسباق قيمة كبيرة. في بعض الأحيان يجب اتخاذ القرار بسرعة كبيرة. إذا التقطنا كوبًا ساخنًا جدًا، سنسقطه لتجنب الاحتراق. ولكن إذا كان الكوب قطعةً من مجموعة قيمة جدًا، فستحمل الألم ونضع الكوب بلطف على صحنه. في هذه الحالة، قد تكون المكافأة هي تجنب الإحراج أو التفاخر بأننا أنقذنا الكوب.

المعاناة والإيمان

لا يوجد مكان تكون فيه العلاقة بين القبول والإيمان أكثر أهمية منها في الدور الذي تمثله المعاناة في الدين⁽⁴⁾ تعد المعتقدات الدينية من بين أقوى المؤثرات على السلوك، ولإيذاء النفس شعائريًا تاريخًا طويلًا في العديد من الأديان بوصفه وسيلة مجزية للتكفير عن خطايا المرء. وكان الأتباع على استعداد لقبول الألم إيمانًا منهم بأنه سيقربهم من إلههم. ولكن ما مقدار المعاناة التي هم على استعداد لتحملها؟ هذا السؤال وثيق الصلة بما ذكرناه عن فقدان الشعور بالألم (التسكين) لأن جميع الأديان لديها قصص عن شهداء مستعدين للموت أو تحمل التعذيب إكرامًا لإيمانهم. يجب أن يكون الدافع (المكافأة) لقبول الموت بدلًا من الاستسلام قويًا جدًا؛ تشير التفسيرات العلمية للنصوص القديمة إلى أنه على الرغم من أن الشهداء شعروا بالألم، لكنهم اعتبروه كفارة ولم يعانون حقًا. بعبارة أخرى، كان إيمانهم بإلههم قويًا إلى درجة أنهم قبلوا الألم لأنهم اعتقدوا أنهم سيكافئون في السماء. وقد نشر علماء اللاهوت، مثل

القديس توما الأكويني، وجهة النظر هذه عن الشهادة، وصوّرت في العديد من لوحات الشهداء المسيحيين التي لا تظهر أي تعبير عن المعاناة. بالطبع، هذا الرأي ضعيف إلى حد ما لأنّ اللاهوتيين ادعوا أن الشهداء لم يعانون لأنهم كانوا مشبعين بالنعمة الإلهية. ومع ذلك، فإنّ الشهادة دون معاناة تظهر في تقاليد دينية أخرى أيضًا، ويعتبر بعض العلماء أن الشهداء كانوا غير مباينين للألم لأنّ إيمانهم كان قويًا إلى درجة أن قبولهم للصدمة الجسدية أدى إلى تحرر المواد الأفيونية داخلية المنشأ، وأدى هذا بالطبع إلى تسكين ناتج من الإجهاد⁽⁵⁾. ما إذا كانت هذه التفسيرات لمصير الشهداء صحيحة أم لا هو سؤال يحتمل الكثير من الإجابات، ولكن إذا كان صحيحًا، فإنه يشير إلى أن المراكز القشرية المشاركة في صنع القرار يمكن أن تخفف أو تقضي على الألم من خلال العمل على المكونات النهائية لشبكات المكافأة والإيمان. وقشرة الفص الجبهي جزء من شبكة المكافآت هذه، مما يدعم فكرة أن مرضى الألم المزمن قد يكونون قادرين على تدريب الخلايا العصبية في قشرة الفص الجبهي على قبول الألم كمكافأة لقضية ما. ولعل الأكثر إثارة للاهتمام خصوصًا هو الروابط من قشرة الفص الجبهي إلى السنجابية المحيطة بالمسال والنواة المتكئة. سيكون لدينا المزيد لنتناقشه حول هذا وحول قبول الألم لاحقًا.

في حين أن هناك الكثير مما لا نعرفه عن نظام المكافآت، فإننا نعلم أنه محفز قوي وأن النواة المتكئة تقدم مساهمة أساسية في هذه العملية. والمصدر الآخر من مصادر التحفيز هو السعي وراء المتعة، والمتعة

سمة إنسانية عالمية، والخلايا العصبية في هذه النواة تعزز أو تحفز السلوكيات التي تؤدي إلى المتعة. لهذا السبب، تعتبر النواة المتكئة المركز الذي يعزز المتعة. إن البحث عن التجارب التي يمكن اعتبارها ممتعة أو مرضية له تأثير كبير جدًا إلى درجة أنه يتخطى أحيانًا التفكير العقلاني مما يجعله كارثيًا في بعض الأحيان. ومن الأمثلة الجيدة على ذلك أن المتعة المستمدة من تدخين الأفيون أو حقن الهيروين أو شم الكوكايين يمكن أن تتغلب على القلق الناشئ من قشرة الإدراك المعرفي بسبب العواقب المستقبلية المحتملة. وبالنتيجة فإن النواة المتكئة لها دور كبير في تعزيز السلوك الذي يؤدي إلى الإدمان.

تفاقم الألم بسبب عدم اليقين والخوف والإجهاد

الآن نحن بحاجة إلى تحويل التركيز من المتعة إلى مناقشة الأدلة المزعجة على أن تنشيط بعض العناصر في مصفوفة الألم يعزز المعاناة في الواقع. تمامًا كما يترافق انخفاض نشاط القشرة الحزامية الأمامية مع تراجع الإحساس بالألم، أظهرت الدراسات أن توقع الألم يزيد من نشاط القشرة الحزامية الأمامية ويؤدي إلى تفاقم الألم. لاحظنا سابقًا أن المرضى المنومين مغناطيسيًا أبلغوا عن تراجع حسّ الألم عندما قيل لهم إن العامل المنبّه لن يكون مؤلمًا. ونتج من ذلك نتيجة مختلفة تمامًا عندما قيل لنفس الأشخاص المنومين مغناطيسيًا إن التنبيه سيؤلمهم؛ إذ عانوا من ألم متزايد كان مصحوبًا بزيادة النشاط في القشرة الحزامية الأمامية. في دراسة أخرى، ظهر لدى الأشخاص الذين قدم إليهم الباحثون توقعات غير مؤكدة حول تأثير العامل

المنبه المؤلم استجاباتٌ عابرة متزايدة للتنبيه غير المؤلم وزيادة في نشاط القشرة الحزامية الأمامية والقشرة الجذيرية (الجدول 1.12). وقد حدث هذا خاصةً مع وجود ذاكرة مؤلمة عن الحدث المتوقع محفوظٌ في اللوزة المخية، والتي ترتبط بالقشرة الحزامية الأمامية. لاحظوا ما يحدث لدى العديد من المرضى عند سماع أزيز مثقاب طبيب الأسنان، حيث يولد الصوتُ إحساس الخوف والإجهاد، وكلاهما يؤدي في الواقع إلى زيادة الألم عندما يبدأ الحفر. وثمة عامل مهم آخر في تجربة الألم هو حالتنا العاطفية، فمع وجود عواطف سلبية يتعزز النشاط الناجم عن الألم في القشرة الحزامية الأمامية والقشرة الجذيرية حتى في غياب منبه جسدي فعلي.

قد يكون الإجهاد غير مرغوب فيه، ولكنه استجابة طبيعية لحالة قد تكون مهددة وبالتالي تتطلب الانتباه. وتنشط داراتٌ في الدماغ من أجل النظر في كيفية التعامل مع الإجهاد، وكما نعلم جميعاً، غالباً ما يؤدي هذا إلى الارتباك عندما يكون الإجهاد غامراً. وبالتالي فإن الدماغ لا يتعامل جيداً بالضرورة مع الإجهاد، خاصة عندما يستمر السبب، وهذا غالباً ما يضيف عنصراً من القلق. ويلاحظ الأطباء أن القلق الناجم عن الإجهاد يزداد كثيراً أثناء الأزمات حيث لا يمتلك الأفراد عندئذٍ سوى القليل من التحكم في العواطف. يزداد نشاط الحواس ويصبح الاسترخاء صعباً. من الواضح أن الشعور بالألم لفترات طويلة أمر مرهق جداً، ويوجد العديد من الأسباب للاعتقاد بأن المعاناة التي يعاني منها المرضى بسبب الألم المستمر أو المزمن تتعزز

بسبب الخوف من الألم والإجهاد الذي يفرضه على حياتهم. في الواقع، إن المصطلح النفسي لهذه الآلة، كارثية الألم *pain catastrophizing*، يلخص العديد من المشاعر السلبية التي تساهم في الإحساس بالألم. ويتمثل أحد أهداف علماء النفس والأطباء النفسيين الذين يعالجون مرضى الألم المزمن في بناء نظرة أكثر إيجابية⁽⁶⁾

إن مجرد القول بأنّ الإجهاد عاملٌ مهمٌ لتجربة الألم لا يقدم تفسيرًا لكيفية حدوث ذلك. تعدّ منطقة تحت المهاد إحدى الطرق لذلك، وقد عرفنا أن التنشيط المفرط لهذه الوحدة يساهم في مجموعة متنوعة من الآلام النفسية الجسدية. وينبع السبب الأكثر تحديدًا من الدراسات التي تظهر أن الإجهاد المستمر يسبب ارتفاعًا في مستويات السيبتوكينات، خاصة إنترلوكين-6، والتي نعلم من فصل سابق أنها مسؤولة عن الألم الناجم عن الالتهاب عبر الجهاز الحسي الجسدي⁽⁷⁾. من الواضح أن الزيادة في مستويات السيبتوكينات تؤدي أيضًا إلى تنشيط المكونات العاطفية في مصفوفة الألم. وفي إحدى الحالات، توافقت الزيادة في مستويات السيبتوكينات مع الإحساس بالحزن ومع زيادة النشاط في القشرة الحزامية الأمامية وقشرة الفص الجبهي. لذلك يمكن أن تكون الأدوية التي تثبط الزيادة في مستويات السيبتوكين بسبب الإجهاد عاملاً مساعدًا مفيدًا في التحكم في المكون العاطفي للألم مكتبة سر من قرأ

وبذلك نلاحظ العدد المثير للارتباك من العمليات العقلية التي تحدد درجة الألم التي نشعر بها. يمكن أن تخفف المكافأة والقبول

والمعرفة والإيمان من الشعور بالألم، في حين أن الإجهاد والخوف والقلق والحالة العاطفية يمكن أن تزيد الألم سوءاً. والجدير بالملاحظة أن كل هذه التأثيرات تتوسطها الشبكات داخل قشرة الفص الجبهي والقشرة الحزامية الأمامية والقشرة الجذرية. وبذلك فإن مفتاح التحكم في الألم هو التحكم في هذه الشبكات.

التنظيم الذاتي للألم

يمكن تخفيف الألم عن طريق التنويم المغناطيسي أو الدواء الوهمي، ويعتمد التأثير المسكن من التنشيط المتضافر لمكونات مصفوفة الألم التي تتوسط المكافأة والإيمان وما إلى ذلك. لسوء الحظ، يمكن لعدد قليل جداً من الأشخاص الوصول إلى حالة التنويم المغناطيسي العميقة اللازمة للتسكين، كما يعتمد نجاح الدواء الوهمي على علاقة معقدة بين المريض والطبيب. والأفضل من ذلك بكثير هو جعل المرضى يخففون آلامهم عن طريق التحكم إرادياً في نشاط الوحدات في مصفوفة الألم. والهدف هو تعلم كيفية تنشيط المسارات التي تخفف من المعاناة وتعطيل المسارات التي تؤدي إلى الخوف والقلق. ولعل من أكثر الاستراتيجيات الواعدة لتحقيق كلا الهدفين الاستفادة مما تعلمناه عن الإلهاء. إذا كانت المبالغة في التفكير في الألم تؤدي إلى زيادة الإحساس به، فإن صرف الانتباه بعيداً عنه قد يخفف هذه المعاناة. دعونا نناقش إذاً ما نعرفه عن كيفية الانتباه إلى أي شيء.

تعديل الانتباه

يتمتع الدماغ بقدرة حوسبة هائلة، لذلك ربما من المستغرب أن ندرك أن لدينا قدرة محدودة جدًا على تعدد المهام. إننا ندرك محيطنا عمومًا لأن المدخلات من الدارات العصبية للبصر والسمع واللمس والحواس الأخرى تدخل المهاد ثم تنتشر في جميع أنحاء الدماغ. لكن الوعي بكل إحساس ينشأ من النشاط في القشرة الحزامية الأمامية. وبالتالي، نحن ندرك الصوت مثلاً لأن الخلايا العصبية في القشرة الحزامية الأمامية تهتم بهذا الإحساس، وتعطيه الأولوية على الأحاسيس الأخرى. وينطبق الشيء نفسه على الوعي بزهرة ملونة أو بجسم نلمسه. يمكننا الانتقال من إحساس إلى آخر بسرعة كبيرة، ولكن لا يمكننا التركيز على أكثر من إحساس في كل مرة. يُمنح الألم بالطبع الأولوية على باقي الأحاسيس الأخرى لأنه يشير إلى وجود تهديد قد يعرض حياتنا للخطر. وبالنتيجة، فإن الإدراك البسيط أعلاه له تداعيات مهمة جدًا تساعد في التحكم في الألم لأنه يسمح لنا باقتراح أنه بوسعنا تخفيف الألم من خلال توجيه انتباهنا إلى إحساس آخر.

وثمة أدلة قصصية وافرة على أن هذا يحدث بالفعل. فعلى سبيل المثال، أظهر المرضى بعد الجراحة تراجعًا كبيرًا في الإحساس بالألم عند الانتباه إلى الموسيقى. أي أنّ الوعي بالموسيقى صرف انتباههم بشكل فعالٍ عن الألم. علاوة على ذلك، كلما زادت أهمية مصدر الإلهاء، زاد تراجع الألم. إن حضور مشهد غروب الشمس

الجميل، أو تأمل أيقونة دينية ذات أهمية خاصة، يعدّ مصدر إلهاءٍ قوي. ونعلم من تجاربنا الخاصة أنه في ظلّ ظروف معينة، يمكننا أن نغفل جميع الأحاسيس، كما هو حال الأستاذ شارّد الذهن الذي يركز بقوة على فكرة ما إلى درجة أنه لا يدرك ما يحدث من حوله. وبالتالي من الممكن الحدّ من المعاناة إذا تعلم المرضى تركيز انتباههم على جوانب أخرى.

لتنفيذ مثل هذا التكتيك الإلهائي على أفضل وجه، نحتاج إلى معرفة ما يحدث في الدماغ أثناء الإلهاء عن الألم⁽⁸⁾. في دراسة مصممة للإجابة على هذا السؤال، قُسم المتطوعون إلى مجموعتين. تعرّض أفراد المجموعتين لعامل منبه مؤلم، ولكن تم تشتيت انتباه إحدى المجموعتين أثناء التنبيه على عكس المجموعة الأخرى. أبلغت المجموعة التي تعرضت لتشتيت الانتباه عن تراجع الألم مقارنة بأولئك في المجموعة الأخرى. وأظهرت صور الدماغ للمجموعة التي شتت انتباهها زيادة النشاط في قشرة الفص الجبهي والانقسام العاطفي للقشرة الحزامية الأمامية وتراجع النشاط في المهاد والقشرة الجزيرية وانقسامات الإدراك المعرفي في القشرة الحزامية الأمامية (الجدول 1.12). وهذه النتائج مهمة لأنها قسمت القشرة الحزامية الأمامية إلى منطقتين، تُعنى الأولى بالإحساس بالألم الذي تم تعطيله، وتُعنى الأخرى بالإدراك والتي أظهرت زيادة في النشاط غالبًا بسبب الانتباه الذي نوليه لعامل الإلهاء. وفي دراسة أخرى، أفاد المشاركون الذين طُلب منهم التركيز على لونٍ ما، يليه التعرض

لمنبه حراري، أن الإلهاء خفف بشكل كبير من شدة الألم وأظهر التصوير بالرنين المغناطيسي الوظيفي المتزامن تنشيطاً أكبر بكثير للسنجابية المحيطة بالمسال.

لا يمكننا المقارنة مباشرة بين نتائج هاتين الدراستين لأنها استخدمتا إجراءات مختلفة، ولكن الاستنتاج من كليهما أن الإلهاء طريقة واعدة للحدّ من الألم وأنّ الوحدات داخل مصفوفة الألم كانت مشاركة في العملية.

التدريب يغيّر الدماغ

على الرغم من أنه من السهل نسبياً تشتيت انتباهك عن الألم، فإن هذا التأثير عابر وسرعان ما يعود الألم. ولكن، كما سنرى قريباً، يوجد دليلٌ على أن بالإمكان إطالة مدة الإلهاء، كما يمكن السيطرة عليها إرادياً. لفهم ذلك علينا أن نناقش بإيجاز ظاهرة مهمة تعرف باسم «المرونة العصبية Neuroplasticity».

تمتلك أدمغتنا في مرحلة الطفولة العديد من الخلايا العصبية والاتصالات والمشابك العصبية أكثر مما لدينا نحن البالغين لأنه في أثناء نمونا يتم تعزيز المسارات والدارات الأكثر استخداماً في حين أن تلك التي لا تستخدم كثيراً تضعفُ أو نفقدها. تعكس القدرة على إضافة أو إزالة المشابك العصبية حقيقة أن الدماغ يتغير باستمرار مع التجارب مما يفسر أهمية البيئة الثرية بالمعلومات في مرحلة الطفولة المبكرة على وجه الخصوص. فنحن قادرون على توجيه بعض

هذه التغيرات بفعالية عندما نتعلم ضرب كرة الغولف أو القيام بالشقلمة. في هذه الحالات، نحن ندفع الدارات العصبية لتعلم مهارة ما، وكلما جربنا أكثر، أصبحنا أكثر مهارة وباتت الدارات أكثر قوة. يمكن أن تكون التغيرات عميقة جدًا، كما هو الحال عندما يصبح حسّ السّمع أكثر حدّة بعد العمى. وفي حين أن القدرة على تغيير الشبكات في الدماغ تتضاءل مع تقدّمنا في العمر، يبقى كبار السن قادرين على تعلم مهارات جديدة وبناء ذكريات جديدة.

عادةً ما نناقش المرونة العصبية على أنها استجابة لحدث خارجي أو نتيجة مطلوبة على الفور، ولكن لنفترض أنه كان من الممكن تغيير الدارات في الدماغ من خلال تحويل أفكارنا إلى الداخل وتدريب عقولنا على تشكيل تصوراتنا وقمع الألم المستمر أو المزمن عن طريق تنشيط مكونات مصفوفة الألم إراديًا، كالمكونات المشاركة في الانتباه مثلاً. وأيضًا كما هو الحال عند تعلم تنفيذ ضربة الإرسال في لعبة التنس، هل من الممكن مع التدريب الكافي أن نعيد ترتيب الاتصالات في أدمغتنا لإطالة مدة الألم المخفف قدر الإمكان؟ سنكرس ما تبقى من هذا الفصل للتحويل على ما نعرفه بغية تقييم ما إذا كان ذلك ممكنًا.

الإدراك والألم المزمن

حقّق النهج الدوائي لعلاج الألم المزمن نجاحًا هامشيًا فقط بسبب الآثار الجانبية المزعجة جدًا للأدوية المسكنة الأكثر فعالية.

بالإضافة إلى أن تطوير المسكنات يُكلف ملايين الدولارات ويتطلب معظمها أن يزور المرضى الطبيب للحصول على وصفة طبية. وبعيداً عن الأدوية، ظهرت العديد من العلاجات غير الدوائية المصممة لعلاج الألم المزمن. من بين هذه العلاجات، حققت إستراتيجيات العلاج القائم على الإدراك المعرفي (CBT) بعض النجاح⁽⁹⁾. يتمثل أحد المبادئ المركزية التي يقوم عليها العلاج المعرفي في أن الألم يتأثر بالعوامل النفسية التي يمكن التلاعب بها للحدّ من الألم. وتمتاز ممارسات العلاج المعرفي بتعدد الأوجه وتجمع بين تعلم كيفية علاج المزاج والانتباه والأفكار والمعتقدات، جنباً إلى جنب مع تمارين التمدد وأنواع مختلفة من التمارين البدنية الأخرى. ومن المعلوم أنه حالما تضمن العلاج العديد من المكونات، ستنشأ اختلافات يقدمها الممارسون مما يجعل من الصعب الوصول إلى تقييم دقيق لفعاليتها الإجمالية. ونتيجة لذلك، بُذلت جهود حثيثة لتحديد الممارسات المتبعة في مجال العلاج المعرفي التي بدت أكثر فعالية وإن كانت بسيطة بما يكفي لتدريسها على نحو يمكن تكراره. كان الهدف الأساسي من العلاج المعرفي هو إدارة الانتباه والمعتقدات وكان هناك دليل مطرد على أن هاتين الخاصيتين للعقل يمكن التحكم فيهما عن طريق التأمل. في ضوء هذه المعلومات الجديدة، شددت بعض الأشكال المختلفة من العلاج السلوكي المعرفي أخيراً على الجانب العقلي للألم من خلال إدراج مكوّن التأمل. وهذا له مغزاه لا سيّما أن التأمل وحده يبدو وسيلةً فعالةً جدّاً للحدّ من الألم انطلاقاً من كلّ الاهتمام الذي توليه وسائل الإعلام له.

التأمل والألم والمعاناة

إذا أردنا تصميم طريقة للحدّ من الألم إرادياً، فلا شك أننا نريد تنشيط الخلايا العصبية الأفيونية في السنجابية المحيطة بالمسال. نحن نعلم أن هناك روابط بين قشرة الفص الجبهي والسنجابية المحيطة بالمسال وأن تأثير الدواء الوهمي يستخدم هذه المنطقة لتخفيف الألم. ولكن لم يكن ممكناً تنشيط هذا المسار المحدد عمداً. إنما يوجد خيار آخر وهو الاستفادة من التأمل لصرف الانتباه عن المعاناة. المعاناة إحساسٌ، ونعلم الآن أن جميع الأحاسيس تتدفق من المهاد إلى القشرة الحزامية الأمامية حيث تحدد التفاعلات مع قشرة الفص الجبهي والقشرة الجزيرية أي إحساس نوليه انتباهنا. تحظى المدخلات من الآفة أو الإصابة بأولوية قصوى لأنه يجب التعامل معها على أنها تهديد محتمل للبقاء على قيد الحياة. بالنظر إلى أنه كلما ركزنا أكثر على الإحساس، انحسر كلّ شيء آخر، فإن المبدأ التوجيهي في التأمل هو أننا يجب أن نكون قادرين على تقليل أهمية الألم المستمر أو المزمن من خلال تحويل انتباهنا عن المعاناة إلى إحساس أو فكرة أخرى⁽¹⁰⁾. ولا يجوز التغاضي عن أن الممارسات التأملية تشمل تلك التي تهدف إلى تخفيف التوتر والقلق الذي يزيد الألم سوءاً.

إن فكرة أن التأمل يمكن أن يدرب عقولنا على التحكم في الإدراك والعواطف مهمشة في علم النفس والنظرية السلوكية. ففي الستينيات، كانت لدينا حركة التأمل التجاوزي (المهاريشية) وغيرها من الحركات التي لم يقبلها عامة السكان لأسباب مختلفة في مقدمتها

تشكيك الأوساط الطبية والعلمية بها. وظهرت في تلك الفترة أيضًا عقاير مثل البروزاك، والتي استخدمت على نطاق واسع للحد من التوتر والقلق في الحياة المعاصرة. لكن قبول ممارسات التأمل للتحكم في الانتباه إراديًا اكتسب أخيرًا زخمًا بسبب التقاء فكرتين مختلفتين جدًا حول المعاناة.

تعدّ المعاناة في الثقافات الغربية القديمة عملية غير مجدية لا يمكن ببساطة قياسها كمياً، وبالتالي ليست موضوعاً للبحث العلمي. ونتيجة لذلك، وحتى القرن العشرين أو نحو ذلك، كانت دراسات الألم تخصص لحقول دراسة الفلسفة واللاهوت. ومع ظهور التشريح العصبي ثم علم الأعصاب في القرنين العشرين والحادي والعشرين، أصبح من الواضح لمعظم الناس أن المعاناة جزء من العمليات في الدماغ. على الرغم من أن هذا قد اقترحه الفيلسوف الإغريقي ألكمايون قبل آلاف السنين، فإن تعقيد الدماغ لا يزال يحول دون الأساليب التجريبية لفهم مصدر المعاناة، وترك إلى حدّ كبير لتخصصات مثل علم النفس والطب النفسي. كما ذكرنا حالاً، تغير هذا أخيراً نسبياً بسبب التقدم الكبير في البيولوجيا العصبية للخلايا والجزيئات وقدرة التصوير في الوقت الفعلي على توفير لقطات للشبكات العصبية المرتبطة بالألم في الدماغ. وكانت النتيجة التبشير بفرص غير دوائية جديدة للسيطرة على الألم.

اتخذت الثقافات الشرقية نهجاً مختلفاً تماماً لمفهوم المعاناة باستخدام التأمل لفهم كيفية التحكم في العقل، أي أنهم تحولوا إلى فهم الداخل

وطوروا طرقاً لاستخدام العقل لفهم العقل. ويعني التأمل في هذا السياق محاولة الكشف عن العلاقة بين العقل والعواطف والعالم من حولنا أو توضيحها. وقد صقلت هذه الأساليب على مدى آلاف السنين وبلغت ذروتها في ما نسميه عمومًا اليوم «التأمل». ويعدّ المعلم الديني العظيم بوذا مستكشفًا متحمسًا للعقل الذي استخدم التأمل لفهم المعاناة وكيف يمكن الحدّ منها بالممارسة. شكّلت تعاليمه أساس الطقوس البوذية، الذي حافظ على استمراريتها أتباع مذهب تأمل الزن والطوائف الأخرى ذات الصلة. من المذهل التفكير في مدى تعلم أطباء الشرق عن عمل العقل دون معرفة الخلايا العصبية أو الدارات أو الشبكات.

لم يكن التأمل مصممًا خصيصًا لتخفيف المعاناة بل لتهذئة العقل من خلال تحقيق معرفة أعمق بالذات والتحكم في ذكرياتنا وعواطفنا. هدوء العقل يخفف التوتر بشكل طبيعي وهذا بدوره يمكن أن يخفف الألم. كلّ واحد منا يمتلك حالة تأملية أساسية فطرية ندخل فيها عندما تكون عقولنا خالية من التأثيرات الخارجية. يختلف هذا المستوى من الانسحاب من فرد إلى آخر ويرتبط بتحمّل الألم. وبالتالي، كلما كانت حالتك التأملية الطبيعية أعمق، أصبحت أكثر مقاومة لحدث مؤلم. هذا يفسر جزئيًا أنّ الألم ذاتيّ ولكنه يشير أيضًا إلى أن التلاعب بالحالة الأساسية قد يكون طريقة لتغيير الشعور بالألم. وقد صممت تمارين اليوغا لمساعدة الأشخاص على الدخول في حالة تأملية من خلال التركيز على

التنفس وحركات الجسم والوضعيات كوسيلة للتركيز على النشاط البدني بعيداً عن أي تأثيرات خارجية. يمكن للعدائين أحياناً تحقيق نفس الحالة من خلال مزمنة تنفسهم مع إيقاع خطواتهم وبالتالي إبعاد الانتباه عن الألم.

اليقظة الذهنية

يوجد العديد من أشكال التأمل البوذي، وأكثرها نجاحاً تتضمن الممارسة الشرقية لليقظة الذهنية. ادّعى الرهبان البوذيون لآلاف السنين أن التأمل الذهني يغير بشكل كبير تجربة الألم الذاتية. يقال إنهم يشعرون تماماً بالجانب الحسي للألم، ولكن بعد التقييم، ينبذون الألم. يوجد أيضاً العديد من القصص في أدب الشرق حول كيفية أداء ممارسي اليقظة الذهنية لمهام غير عادية من خلال السيطرة على عملياتهم العقلية. من الواضح أن هناك نواة من الحقيقة في هذه الادعاءات لأن الدراسات الأخيرة أظهرت أن العلاجات القائمة على اليقظة يمكن أن تخفف بنجاح من المعاناة وأنه حتى التدريب على اليقظة على المدى القصير يمكن أن يكون له تأثير مسكن كبير⁽¹¹⁾ باختصار، اليقظة الذهنية هي حالة عقلية تتحقق من خلال تركيز الوعي على الأفكار أثناء تدفقها عبر العقل. على المستوى الأساسي، لا يتم الحكم على كل فكرة ولكن يُسمح لها فقط بالتبدد دون تأثير. كما هو الحال مع معظم أشكال التأمل، فإن الهدف الأساسي هو الوصول إلى عقل هادئ وحالة وعي دنيا أو قاعدية. وعلى مستوى

آخر أكثر تقدمًا، تُوجّه اليقظة العقل عمداً وعن قصد إلى الاهتمام بإحساس معين وبعيداً عن الفكرة أو الإحساس الذي يجب تجنبه. وتهدف بذلك إلى تحويل هذا التطفل غير المرغوب فيه إلى حدثٍ مُهمَل. من بين النجاحات الأولى لاستخدام هذا النهج كان هناك برنامج يعنى بالحدّ من الإجهاد استناداً إلى اليقظة (MBSR) والذي أُعدّ في أواخر السبعينيات من قبل جون كابات زين وزملائه في كلية الطب بجامعة ماساتشوستس⁽¹²⁾ تعلم العديد من ممارسي اليقظة كوسيلةٍ للحد من الإجهاد MBSR كيفية تخفيف آلامهم المزمنة وتحسين نوعية حياتهم، ويقدم البرنامج اليوم عبر العديد من المواقع في جميع أنحاء الولايات المتحدة. عندما يُضاف هذا العلاج إلى النجاح الملموس الذي تحقق باستخدام العلاجات القائمة على الإدراك المعرفي، يمكننا أن نشهد القوة الكامنة في تدريب العقل على التغلب على الألم. ومع ذلك، لا تزال هناك تساؤلات.

على الرغم من أن تأمل اليقظة الذهنية فعال، لم يتوصل الباحثون حتى الآن إلى فهم سبب أو كيفية عمله. تقدم العديد من الكتب نظريات مختلفة حول الآليات الأساسية ومع ذلك لم يتوصلوا إلى تفسير يمكن التحقق منه. ويرجع ذلك غالباً إلى أن معظم علماء التأمل لا يعترفون بالعقل كخاصية للدماغ. وما من سبب واضح لهذا. في القرنين الثامن عشر والتاسع عشر، ربطت العديد من دراسات الأذيات تلفَ الدماغ البؤري بفقدان وظيفة بعينها. فالكلام، على سبيل المثال، ينشأ من نشاط مجموعة منفصلة من الخلايا العصبية في

الفص الجبهي الأيسر⁽¹³⁾. أما الدراسات الأكثر حداثة القائمة على التنبيه المباشر للدماغ، والتي ذكرنا بعضها، تثير أحاسيس وعواطف معقدة توفر دليلاً مباشراً على أن هذه الخصائص تنشأ من أصل الدماغ وليس من الروح أو القوى الخارجية. وبالتالي، فإن القول بأن الوعي والإدراك ينبثقان من قوة خارجية لم تحدّد بعد أمرٌ غير منطقي. وبعض هذه التفسيرات معقدة إلى درجة أنها تؤدي إلى التشكيك في معنى الوجود. نحن نتخذ موقفاً محايداً ونقبل أن الاستبطان التأملي يعمل على تخفيف الألم من خلال استحضار العمليات التي لا يمكن تفسيرها بالعلم الحالي. وهذا ينطبق على إقرارنا بأن الأحاسيس تنشأ من الدارات العصبية في الدماغ من خلال عمليات غير مفهومة أيضاً. ومع ذلك، من خلال دمج التقاليد الشرقية والغربية، يمكننا الحصول على رؤية حول كيفية عمل التأمل على الحدّ من المعاناة وكيف ينجح بذلك ضمن حدود ما نعرفه عن عمل مصفوفة الألم.

يمكن تقسيم ممارسة اليقظة بشكل تقريبي إلى قاعدتين مختلفتان في كيفية معالجة الأحاسيس والأفكار والعواطف⁽¹⁴⁾ وكلاهما يتطلب إتقان مهارات معينة. تستخدم القاعدة الأولى تركيز الانتباه (ساماثا بلغة بالي)، والتي تعزز الانفصال عن الأحداث الخارجية والداخلية. خلال تركيز الانتباه، يركز الممارس على ترنيمة (مانترا)، وهي كلمة تتكرر مراراً، أو على وظيفة بسيطة مثل التنفس. والتركيز على التنفس فعالٌ على وجه الخصوص لأن الاستنشاق العميق والزفير ببطء وحدهما يقللان من التوتر والقلق من خلال ضمان

تزويد مراكز الدماغ بكمية كافية من الأكسجين. عندما يتدخل الإحساس أو التفكير الباعثين على التشتت، فإنه يرفضهما ويعود التركيز إلى التنفس. هذا ليس إنجازًا تافهًا لأن العقل في حالة تغير مستمر تتنافس فيها الأحاسيس والأفكار وحتى الذكريات على لفت الانتباه. ومع ذلك، مع تقدم التدريب، يتعلم الممارس تدريجيًا الحفاظ على تركيز الانتباه على التنفس، ويصبح الوعي غير المحاكم لأحاسيس كالآلم عابرًا، والهدف النهائي هو تحقيق حالة من الاسترخاء يركز فيها العقل على نفسه مع استبعاد مصادر الخوف أو الإجهاد الخارجيين.

تستخدم القاعدة الأخرى في تأمل اليقظة الذهنية ما يعرف بالمراقبة المفتوحة (فيباسانا *vipassana*)، حيث يتم تقييم أي أفكار أو تجارب، مثل الشعور بالآلم، تتدخل أثناء تركيز الانتباه ثم يتم رفضها على أنها غير مهمة. بعبارة أخرى، المراقبة المفتوحة تفصل الوعي بوجود الآلم عن الشعور بالآلم، وهو ما يذكر باستجابة مريض بضع الفص لإصابته الشديدة. ولكن في المراقبة المفتوحة، تنشأ النتيجة من قرار إرادي بأن غياب السعادة ليس مهمًا.

لقد ذكرنا أن التقييم الصريح لفعالية التأمل أمر صعب في ظل وجود اختلافات في كيفية تدريس التأمل. يطلب بعض المدربين من الطلاب إغلاق أعينهم، مما يمنع انتقال المعلومات البصرية من المهاد إلى القشرة الحزامية الأمامية. ويسمح البعض الآخر للطلاب بالتمدد بشكل مريح أثناء التأمل، بينما يطلب البعض

الآخر وضع الجلوس المرهق مع الوقت. في الواقع، يتأمل العديد من ممارسي اليوغا لساعات عديدة ولديهم هدف حقيقي جدًا وهو الحاجة إلى التخلص من الألم الذي يشعرون به في مفاصلهم وعضلاتهم. نعتقد أنه بالنسبة إلى الممارس النموذجي لتأمل اليقظة الذهنية، في وضعية الجلوس أو الاستلقاء، أو مع فتح العينين أو إغلاقهما، لن يكون هناك فرق كبير في النتيجة شرط أن يكون الممارس مرتاحًا.

هناك فرق دقيق ولكنه مهم بين تركيز الانتباه والمراقبة المفتوحة فيما يتعلق بدور مصفوفة الألم. إن تركيز الانتباه هو عملية بسيطة نسبيًا يمكن أن يخفف الألم من خلال الانتباه إلى التنفس مع تحويل الألم إلى ركن آخر من أركان العقل. التنفس محايد أساسًا، أما المدخلات إلى قشرة الفص الجبهي والقشرة الجزيرية من المواقع القشرية التي تتعامل مع الإدراك المعرفي الأعلى جنبًا إلى جنب مع المخرجات إلى مراكز الانتباه، ستكون خاملة. وعلى النقيض من ذلك، تعترف المراقبة المفتوحة فعليًا بوجود الألم ولكنها تقرر أنه ليس مهمًا. نظرًا إلى أن جميع القرارات تنطوي على المعرفة والمعتقد، والتي تعتمد بدورها على التفاعل مع نظام المكافآت، فإننا نتوقع أن تزيد المراقبة المفتوحة من النشاط في العديد من الوحدات في مصفوفة الألم، وخاصة قشرة الفص الجبهي والقشرة الجزيرية. وبالتالي، فإن النشاط في قشرة الفص الجبهي والقشرة الجزيرية سيكون أكثر شمولًا بكثير مما يحدث أثناء تركيز الانتباه وسيكون

مشابهًا لما يحدث أثناء التنويم المغناطيسي والعلاج الناجح باستخدام الدواء الوهمي. هذه المجالات وغيرها من شأنها أيضًا أن تسهم في قبول الألم؛ وقد ذكرنا أهمية القبول في نقاشنا حول مفهوم الشهادة ونظام المكافآت.

اليقظة والموجات الدماغية

يتطلب تقييمُ فعالية أيِّ علاجٍ مقياسًا موضوعيًا للنجاح. الفائدة الأساسية لليقظة الذهنية هي التأثير المهدئ الذي يقلل من التوتر والقلق اللذين يفاقمهما الألم؛ ومن الممكن في الواقع مراقبة هذه الحالة الذهنية من خلال الاستفادة من التكنولوجيا التي تكشف عن موجات النشاط الكهربائي التي تصدر عن الدماغ. تنشأ الموجات عندما تولد مصفوفات واسعة من الخلايا العصبية في الدماغ كمونات عمل في تزامن نسبي بحيث يمكن اكتشافها عن طريق ربط الأقطاب الكهربائية بفروة الرأس. اكتشفت هذه الموجات لأول مرة في عام 1924 من قبل عالم الفيزيولوجيا والطبيب النفسي الألماني هانز بيرغر باستخدام مخطط كهربية الدماغ (EEG)، الذي طوره بنفسه⁽¹⁵⁾ لمناقش هذه الطريقة لمراقبة نشاط الدماغ لأنها استبدل بها تقنيات التصوير الأكثر إفادة. ومع ذلك، فإن موجات الدماغ مفيدة لأنها تقيس النشاط الذي يرتبط بمستويات الوعي. يمكن تمييز العديد من الموجات المختلفة من خلال تردد التذبذبات. فموجات ألفا لها أقل تردد وتظهر عندما يكون الدماغ في حالة الراحة، عندما نحلم أحلام اليقظة

مثلاً. عندما تكون التذبذبات ألفا بارزة، تقل المدخلات الحسية، ويتخلص العقل عمومًا من الأفكار غير المرغوب فيها، ويلاحظ تراجع القلق.

يميل تدريب اليقظة الذهنية غالبًا إلى إنتاج المزيد من موجات ألفا. وبالتالي، فإن مخطط كهربية الدماغ، الذي يقيس نشاط الدماغ بشكل موضوعي، يؤيد الأدلة السردية المهمة على قدرة اليقظة على تهدئة الدماغ.

كما هو متوقع، عندما يقوم دماغنا بالتركيز إراديًا على فكرة معينة، كما يحدث أثناء المراقبة المفتوحة، تستبدل بالتذبذبات ألفا موجات غاما ذات التردد الأعلى. تعكس هذه الموجات معالجة متزامنة للمعلومات من مناطق الدماغ المختلفة وترتبط بحالات أعلى من الإدراك الواعي. تسود موجات غاما عندما تنخرط عقولنا في التعلم بشكل فعال أو في وضع فرط النشاط. يمكن لموجات غاما غير المنضبطة أن تسبب القلق، لذلك كان من المفاجئ أن الرهبان التبتيين كان لديهم في حالة التأمل مستويات من موجات غاما أعلى مرتين إلى ثلاث مرات منها في حالة الراحة. كانت عقولهم في مستوى استثنائي من اليقظة على الرغم من أنهم كانوا في حالة من التأمل المريح. وتفسير هذا التناقض الواضح هو أن موجات غاما كانت مظهرًا من مظاهر تركيز العقل على نفسه.

أشارت معظم الشهادات القديمة حول فعالية اليقظة الذهنية إلى أنها يمكن أن تقلل من المعاناة من الألم المزمن. واستندت العديد

من هذه التقييمات إلى الإبلاغ الذاتي أي أن الشخص الذي يخضع للتقييم هو من يحدد شدة الألم، مما يضيف طابعاً شخصياً عليها. من ناحية أخرى، قدمت دراسات الموجة ألفا المذكورة مقياساً أكثر موضوعية يدعم شهادات المرضى، على الأقل فيما يتعلق بتخفيف الإجهاد. ولكن يجب النظر في أحد الاحتمالات المهمة جداً، وهو أن اليقظة تخفف الألم عبر تأثير الدواء الوهمي. علاوة على ذلك، فإن الدعم القوي لفعالية اليقظة الذهنية في تخفيف الألم هو إظهار أن الحالة التأملية تشرك مكونات مصفوفة الألم بطرق يمكن التنبؤ بها بناءً على ما نعرفه عن دورهم في حس الألم. لمعالجة هاتين القضيتين المهمتين، دعونا نقارن نشاط الوحدات المختلفة لمصفوفة الألم لدى المرضى الذين عولجوا بنجاح باستخدام دواء وهمي مع أشخاص يمارسون تأمل اليقظة الذهنية.

تصوير الدماغ لتحري اليقظة الذهنية في الوقت الحقيقي

أظهر التصوير بالرنين المغناطيسي الوظيفي للانتباه الذي يركز على اليقظة الذهنية تنشيط المجالات التي كنا نتوقعها بناءً على ما نعرفه سابقاً⁽¹⁶⁾. وبالتالي، كان هناك تنشيط لمنطقة الأنف والحلق في القشرة الحسية الجسدية (أي، القزم الحسي) وذلك بسبب التركيز على التنفس وأيضاً في القشرة الحزامية الأمامية التي نعرف أنها تشارك في الوعي. كان هذا متوقعاً. أما التجربة الحاسمة فكانت مقارنة صور الدماغ التي حصلنا عليها عند تطبيق منبه حراري مؤلم على الطرف السفلي للأشخاص الذين يمارسون تأمل اليقظة مقابل

أولئك الذين لم يفعلوا ذلك. تنشيط الحرارة مستقبلات TRPV1 على أطراف الخلايا العصبية المستقبلية من النمط -C.

وكما هو متوقع، أظهرت صور المجموعة التي لم تمارس التأمل زيادة النشاط في القشرة الحسية الجسدية في التليف ما بعد المركزي (PCG) في منطقة أسفل الساق وفي المناطق الأخرى في المصفوفة العصبية للألم المشاركة في معالجة آثار الإصابة (الجدول 2.12). وبالتالي، شعروا بالألم كالمعتاد. وبشكل لافت للنظر، أظهرت مجموعة التأمل انخفاض النشاط في منطقة الطرف السفلي (الساق) من القشرة الحسية، وكذلك في المهاد واللوزة والسنجابية المحيطة بالمسال. وهكذا، يبدو أن التأمل يخفف الألم عن طريق إعاقة المسار المستقبل للألم على مستوى المهاد. علاوة على ذلك، كشف التصوير أيضاً عن زيادة في نشاط الخلايا العصبية في قشرة الفص الجبهي عند مجموعة التأمل. وفي دراسة أخرى مماثلة، تبين أن التأمل زاد من نشاط الدماغ في مناطق القشرة الحزامية الأمامية والقشرة الجزيرية.

الجدول 2.12 التغييرات في نشاط المكونات في مصفوفة الألم
استجابةً لتعرض الجسم للإصابة ما أو للدواء الوهمي أو للتأمل

الإصابة	الدواء الوهمي	التأمل
التليف خلف المركزي	زيادة	انخفاض
المهاد	زيادة	انخفاض
القشرة الحزامية الأمامية	زيادة	انخفاض
القشرة الجزيرية	زيادة	انخفاض
قشرة الفص الجبهي	زيادة	زيادة
السنجابية المحيطة بالمسال	زيادة*	انخفاض
اللوزة الدماغية	زيادة**	انخفاض
النواة المتكئة	زيادة	

*بعد الإصابة الشديدة أو الإجهاد. **عندما ينطوي على
الخوف. (انظر النصّ للمزيد من التفاصيل)

يوضح الجدول 2.12 أوجه التشابه والاختلاف في الاستجابات
بين الممارسين للتأمل والمرضى الذين تناولوا الدواء الوهمي، ومما يثلج
الصدر أن معظمها يمكن تفسيره بما نعرفه عن وظيفة الوحدات
داخل مصفوفة الألم. وهكذا، كان هناك انخفاض في النشاط في كلٍّ
من القشرة الجزيرية والقشرة الحزامية الأمامية لدى مرضى الدواء
الوهمي. ونظرًا إلى أن النشاط في شبكة (القشرة الحزامية الأمامية
- القشرة الجزيرية) ضروري للتعبير عن الألم، فإن هذا يفسر
سبب قدرة الدواء الوهمي على تخفيف الألم. تذكر أن الدراسات

القائمة على تصوير دماغ مرضى الألم المزمن أظهرت نشاطاً زائداً في هاتين القشريتين. من ناحية أخرى، من المتوقع زيادة النشاط في القشرة الحزامية الأمامية عند مجموعة التأمل لأنها تركز على الوعي بالأفكار الناشئة عن زيادة النشاط في قشرة الفص الجبهي. ولكن لماذا تكون قشرة الفص الجبهي نشطة أثناء التأمل؟ ففي النهاية إن انخفاض النشاط في المهاد يعني أنه سيكون هناك انخفاض في المدخلات من أجهزة البصر والسمع والألم. والتفسير المعقول أن الدارات في قشرة الفص الجبهي نشطة لأنها تقيّم الأفكار التي تنشأ داخل الدماغ، أي من مناطق أخرى من القشرة الدماغية. وهذا يتفق مع الزيادة الهائلة في تسجيلات موجات غاما لدى الرهبان المتأملين المذكورين سابقاً. لوحظ أيضاً نشاط متزايد في قشرة الفص الجبهي لدى مجموعة الدواء الوهمي، والتي نتوقعها نظراً إلى دورها في الإيمان والمعرفة التي تعتبر مهمة جداً لنجاحها. أخيراً، أظهر كل من مرضى الدواء الوهمي وممارسي التأمل انخفاضاً في النشاط في اللوزة المخية، مما يشير إلى تراجع الخوف. وهذا يتناقض بشدة مع الصور التي أخذت من مرضى الألم المزمن والتي تظهر زيادة نشاط اللوزة المخية. كما نرى، هناك تطابق جيد بين ما تعلمناه حول وظائف المكونات ضمن مصفوفة الألم وآلية الحدّ من الألم بواسطة الدواء الوهمي أو اليقظة.

كان الكشف الوحيد غير المتوقع حقاً من المقارنة هو انخفاض النشاط في السنجابية المحيطة بالمسال في مجموعة التأمل وازدياد

نشاطها لدى مرضى الدواء الوهمي (الجدول 2.12)⁽¹⁷⁾. وبالتالي، يقلل التأمل الذهني من تجربة الألم عبر المسارات التي لا تنطوي على النظام الأفيوني. هذا التمييز تدعمه الدراسات التي تظهر أن النالوكسون لا يخفف من تراجع الألم الذي لوحظ أثناء التأمل، بل يفعل ذلك مع الدواء الوهمي، كما ذكرنا في فصل سابق. لذلك يمكننا أن نستنتج أن الدواء الوهمي والتأمل يستخدمان مكونات مختلفة من مصفوفة الألم لتخفيف الألم.

تعتبر هذه النتائج مجتمعة مهمة لأنها تثبت أن الآليات العصبية المشاركة في تخفيف الألم القائم على اليقظة تتوافق مع التحكم في وحدات مصفوفة الألم التي تشارك في التحكم المعرفي بالوعي والألم. كما أن تأثير الدواء الوهمي قادر على تخفيف الألم بالقدر نفسه ولكنه يغير نشاط المكونات المختلفة في مصفوفة الألم. وبالتالي، يمكن تعديل الألم ليس فقط في مكان واحد في الدماغ بل في مواقع معالجة متعددة في المصفوفة.

التنظيم الذاتي للألم

إننا ندرك وجود آفة من خلال الروابط بين المهاد والقشرة الحزامية الأمامية، ولكن الشعور بالألم تفرضه المدخلات إلى القشرة الحزامية الأمامية. وبالحكم استناداً إلى نتائج التأمل والدواء الوهمي، فإن أهمها هو الرابطة بين القشرة الجزيرية والقشرة الحزامية الأمامية. لكن تذكر أن القشرة الجزيرية تتلقى مدخلات من قشرة

الفص الجبهي ومناطق أخرى من القشرة التي تخفف من الألم بناءً على المعتقد والمعرفة وما إلى ذلك. لنفترض الآن أنه كان من الممكن تعلم كيفية تنشيط هذه المناطق من القشرة مباشرة دون الحاجة إلى التأمل أو الاعتماد على دواء وهمي؟ تتمثل إحدى الطرق في استخدام نظام التغذية الراجعة الذي من شأنه أن يوجه المريض في تعلم كيفية التحكم في نتيجة فيزيولوجية أو سلوكية معينة. ساعد التدريب على الارتجاع البيولوجي المرضى على تعلم كيفية تنظيم ضربات القلب وغيرها من الوظائف اللاإرادية، وقد أدى نجاحهم إلى تطوير برامج الارتجاع العصبي. وقد صمّمت هذه البرامج لتعليم المرضى كيفية التنظيم الذاتي لوظائف الدماغ لتعديل النشاط الكهربائي لمناطق الدماغ المشاركة في الشعور بالألم. تستخدم إحدى هذه الدورات التدريبية مخطط كهربية الدماغ لمراقبة موجات الدماغ أثناء النشاط الموصوف. وكنا قد ناقشنا حالاً كيف يرتبط وجود موجات ألفا ارتباطاً مباشراً باليقظة الذهنية في حالة الاسترخاء، مما يقلل من الإجهاد الذي يفاقم الألم. اتضح أنه يمكن تدريب الأشخاص على الدخول في هذه الحالة المريحة من خلال تنشيط العمليات العقلية إرادياً التي تزيد من ظهور موجات ألفا. وقد حقق هذا بعض النجاح في تقليل تجربة الألم ولديه ميزة نوعية تتمثل في تقليل الوقت والجهد اللازمين لتحقيق حالة الاسترخاء عن طريق التأمل.

إنّ الآليات العصبية المسؤولة عن نظم مخطط كهربية الدماغ منتشرة على نطاق واسع، وبالتالي تمتد عبر وحدات متعددة داخل

مصفوفة الألم. والأكثر فائدة من ذلك هو الاستهداف الانتقائي فقط للشبكات المشاركة في الألم. وتحقيقاً لهذه الغاية، توصل علماء من ستانفورد ومعهد ماساتشوستس للتكنولوجيا في هارفارد إلى نتائج واعدة جداً من خلال جهد تعاوني كبير⁽¹⁸⁾. حيث استهدفوا القشرة الحزامية الأمامية كمكون أساسي في نظام الألم واستخدموا الرنين المغناطيسي الوظيفي في الوقت الحقيقي لتعليم مجموعة من المشاركين كيفية إعادة تنظيم نشاط الخلايا العصبية في القشرة الحزامية الأمامية إرادياً. كان هناك مكون معرفي للتدريب لأنهم أخبروا المشاركين أنهم سيحاولون زيادة التنشيط بالتناوب ثم تقليله في منطقة الدماغ المستهدفة وأن التصوير بالرنين المغناطيسي الوظيفي سيوفر معلومات في الوقت الفعلي حول نجاحهم. وبعبارة أخرى، كان دافع المشاركين هو تحقيق هدف. ومن ثم أعطي الأشخاص الذين نجحوا في تنظيم نشاط القشرة الحزامية الأمامية منبهاً حرارياً يؤلم موضعياً. عندما طُلب منهم تقييم الألم، أفادوا بأن الألم زاد عندما زادوا عمداً من نشاط القشرة الحزامية الأمامية وأن الألم انخفض عندما قللوا من النشاط في هذه القشرة. كان لهذه النتيجة المذهلة آثار واضحة على علاج الألم. وأظهرت النتائج أيضاً بشكل مباشر أن القشرة الحزامية الأمامية تنظم درجة الألم. ولاحقاً استخدمت ثلاث مجموعات أخرى للتحكم في الدواء الوهمي والتأثيرات غير المحددة.

ثم أجريت التجربة النهائية على مجموعة صغيرة من مرضى الألم المزمن. إذ باستخدام التصوير بالرنين المغناطيسي الوظيفي لتقديم

المعلومات الراجعة كما في السابق، تم تدريب المرضى على التحكم في نشاط القشرة الحزامية الأمامية. على عكس الأشخاص المذكورين أعلاه، لم يحصل المرضى على المنبه الحراري المؤلم ولكن بدلاً من ذلك طُلب منهم تقييم آلامهم المستمرة. وكانت النتائج هي نفسها: فقد عانى المرضى من تراجع كبير في مستوى ألمهم عندما تعمدوا تقليل النشاط في القشرة الحزامية الأمامية. على الرغم من أن المزيد من الدراسات مع أعداد أكبر من المرضى مطلوبة فعلاً، تظهر النتائج أن الأفراد يمكن أن يكتسبوا سيطرة إرادية على تنشيط منطقة دماغية معينة وأن السيطرة على القشرة الحزامية الأمامية كانت قوية بما يكفي للتأثير على الألم السريري المزمن. تتمثل إحدى المشكلات العملية المثيرة للاهتمام في تحديد المدة التي يكون فيها المرضى قادرين على التحكم في القشرة الحزامية الأمامية والألم. بعبارة أخرى، هل يتسبب التدريب في إعادة توصيل أسلاك الدماغ، كما يحدث عندما نتدرب على تنفيذ نشاط بدني محدد؟

• • •

لقد أظهرنا أولاً أن نشاط الوحدات داخل مصفوفة الألم هو المسؤول عن تجربة الألم. يرسل المكون الحسي الجسدي إشارات توفر وعياً بوجود الإصابة أو الالتهاب، ولكن يحدد المدى النهائي للألم من خلال كل من المكونات العاطفية والمعرفية للمصفوفة. تساهم الأنظمة العاطفية في الخوف، بناءً على التجارب السابقة، والمكافأة التي تأخذ في الاعتبار الإيمان والقيمة، في حين أن المكونات المعرفية

تتحكم في النتيجة بناءً على المعرفة والذكريات. وهذه وجهة نظر علمية وميكانيكية نسبياً لكيفية نشوء الألم. هناك نهج مختلف تماماً لفهم الألم وهو استخدام العقل للسيطرة على المعاناة كما يتضح من العلاجات القائمة على المعرفة وتأمل اليقظة الذهنية. واتضح من خلاله أن فهمنا لمصفوفة الألم يتحقق من النتائج التي حققتها اليقظة الذهنية، والعكس صحيح. والهدف الآن الاستفادة مما تعلمناه لإطلاق مرحلة جديدة وواعدة في علاج الألم، والتي سنناقشها في الفصل الأخير.

(13)

علاج الألم

الحاضر والمستقبل

لقد ناقشنا الألم والمعاناة وفق العديد من وجهات النظر، وهدفنا التالي استغلال ما تعلمناه لاتخاذ قرارات مستنيرة حول أفضل طريقة لعلاج الألم، الآن ومستقبلًا على حدّ سواء. والهدف من ذلك علاج جميع أشكال الألم المزمن، ولكن في الحالات التي يكون فيها الألم مستعصيًا، نريد تقليل المعاناة إلى مستويات يمكن السيطرة عليها حتى يتمكن المرضى من عيش حياة منتجة. ركزنا في البداية على الإنزيمات والقنوات والمستقبلات في النظام الحسي الجسدي المسؤولة عن الإدراك الأولي للألم. ويستمر البحث عن عوامل إضافية نظرًا إلى أهميتها في منح صناعة المستحضرات الصيدلانية أهدافًا للسعي إلى صياغة مسكنات جديدة. وفي الفصول اللاحقة، تعلمنا أن الألم ليس مجرد تصور آخر للعالم الخارجي بل إحساسًا معقدًا جدًا جرى تعديله بطرق لم تكن مفهومة قبل خمسين عامًا فقط. وهكذا، عرّفنا بالمسارات في الدماغ التي تنحدر إلى الحبل الشوكي لتنظيم مسار استقبال الألم عن طريق تحرير المواد الأفيونية

وغيرها من الناقلات العصبية. ولكن كان الأهم إدراك أن الألم والمعاناة محسوسان بالفعل وأن النظام الحسي الجسدي هو مجرد مكون واحد لشبكة من المراكز المنفصلة داخل الدماغ التي أطلقنا عليها اسم مصفوفة الألم. واتسع هذا الفهم إلى حد كبير من وجهة نظر الألم لأن المصفوفة تضمنت مراكز تفرض ضوابط على تجربة الألم، ولأول مرة، قدمت تفسيرًا للألم الناجم عن الفجيرة وأسباب نفسية أخرى. الأهم من ذلك، أنها قادت إلى دراسات تشير إلى أنه يمكن التحكم في المعاناة إراديًا عن طريق التلاعب بمكونات المصفوفة. وبالتالي، لدينا نهجان لعلاج الألم، الأول متجذر في علم الأدوية والآخر قائم على اليقظة، ويجب علينا الآن النظر في مزايا كلّ منهما أثناء سعيينا نحو هدفنا.

الوقت الحاضر

النهج الدوائي

جعل المواد الأفيونية آمنة

يصف الفصل التاسع التحديات والعقبات التي ينطوي عليها تطوير الأدوية والحاجة إلى الوضوح عند اختيار أفضل هدف. ومع ذلك، لا تزال هناك حاجة حقيقية إلى التدخلات الدوائية. لقد عرفنا منذ قرون أن الأفيون مسكن فعال؛ ومشتقاته المحسنة، مثل المورفين والأوكسيكودون، تعدّ حاليًا العقاقير الرئيسية لتسكين الألم المستعصي، ومن المرجح أن تظلّ كذلك في المستقبل المنظور.

المواد الأفيونية هي مسكنات فعالة في تسكين العديد من أنواع الألم المزمن وإعطاء المواد الأفيونية على شكل حبوب أو عن طريق الحقن بسيط وغير مكلف نسبيًا. بيد أن الجانب السلبي هو المخاطر التي تشكلها الآثار الجانبية الخطيرة جدًا المرافقة لاستخدامها. فالحد من الآثار الجانبية الأكثر تطرفًا من شأنه عمليًا أن يزيد بشكل كبير من فائدة المواد الأفيونية. ولدينا الآن دليل على أن الخطر الأكبر، أي الإدمان، يحدث بسبب التنشيط غير العقلاني لنظام المكافآت. ويبدو أن المتعة المستمدة من تناول مخدر تتجاوز النظر في العواقب السلبية وتعزز الدافع إلى الاستمرار. وبالتالي، فإن أحد سبل تطوير الأدوية هو منع تنشيط الخلايا العصبية المكافأة في النواة المتكئة. وهذا يتطلب تحديد الجزيئات الرئيسية في الخلايا العصبية التي تشارك في التنشيط، وتلك مهمة صعبة جدًا ولكن ليست مستحيلة.

وثمة نهج أفضل يتمثل في استهداف الظاهرة المعروفة باسم التحمل، وهو تغيير في كيمياء الدماغ بحيث يتطلب جرعة أكبر من المواد الأفيونية لتحقيق المستوى المطلوب من تسكين الألم. تحاكي المواد الأفيونية الإندورفينات داخلية المنشأ (المواد الأفيونية) عن طريق الارتباط بالمستقبلات في الحبل الشوكي. وبما أن هذه المستقبلات موجودة أيضًا في الجهاز التنفسي والدماغ، ومع زيادة الجرعة، تزداد شدة الآثار الجانبية أيضًا وأبرزها احتمال حدوث ضيق في التنفس. كما أن الجرعات المرتفعة تزيد من الاعتماد على الدواء وتزيد شدة أعراض الانسحاب. أما التأثير التراكمي فهو

التوق الشديدة لتناول الدواء واحتمال الإصابة بالإدمان. وبالتالي، فإن منع حدوث التحمل يجب أن يحفظ الخصائص المسكنة للدواء ويزيل العديد من الآثار الجانبية. ومن حسن الطالع أن الجهود جارية لتوصيف الجزيئات المشاركة في تطوير التحمل الأمر الذي من شأنه أن يكون تقدمًا هائلًا في علاج الألم.

ويحدث التسكين الناجم عن الإجهاد، والذي يوفر أكبر قدر من الراحة من الألم، عندما تنشّط إصابة شديدة جدًا المسار الجانبي المستقبل للألم إلى الخلايا العصبية الأفيونية في السنجابية المحيطة بالمسال. إن إطلاق المواد الأفيونية من نهاياتها العصبية عند المشبك العصبي بين العصبونات من النمط C- من الدرجة الأولى والثانية يمنع كلاً من الوعي بالإصابة والمعاناة منها. وتتضح فعالية هذا النظام النازل من قدرة المواد الأفيونية على تخفيف الألم. ولكن يتحرر أيضًا حمض غاما- أمينو- بيوتريك (غابا GABA) والسيروتونين والنورادرينالين بواسطة هذه الأنظمة النازلة. على الرغم من أن الأدوية التي تؤثر على مستويات هذه المركبات صممت لأغراض أخرى، فإن بعضها، مثل الفاليوم والبريغابالين (ليريكا) ومثبطات إعادة الامتصاص مثل البروزاك والريوكسيتين، تخفف من شدة الألم عن طريق تخفيف الاكتئاب وتقليل القلق. وحصل عقار الغابابنتين الذي يحد من قنوات الكالسيوم المعتمدة على فرق الكمونات، على الموافقة لعلاج الحلاّ النطاقي واعتلال الأعصاب السكري. يجب اعتبار جميع هذه الأدوية علاجات مساعدة مهمة للألم المزمن.

ومن جانبٍ آخر يمكن اعتبار أن توافر المواد الأفيونية في الواقع مصدر إلهاء لأنها قللت من الجهود المبذولة للعثور على مسكنات فعالة أخرى. يمكن أن يتغير هذا الآن بسبب زيادة الاهتمام بالماريجوانا كمصدر للتسكين. وكشف العلماء بالفعل التأثيرات المضادة للاستقبال لمستقبلات أنانداميد - CB1 وأنظمة مستقبلات أنانداميد - CB2. وكما نوقش في الفصل التاسع، تتوزع مستقبلات الكانابينويد CB1 في جميع أنحاء الدماغ وهو مسؤول عن العديد من الاستجابات النفسية غير المرغوب فيها بسبب الكانابينويدات THC. وبالتالي لا يبدو أن هذا النظام يبشر بمزيد من التطوير. والأفضل هو التسكين الذي يسببه مستقبل الكانابينويد CB2. يحدث هذا في المحيط ويرجع إلى تثبيط تنشيط الخلايا في الجهاز المناعي وعن طريق إزالة حساسية قناة TRPV1. ونعلم أن العديد من أنواع الألم المزمن لها مكوّن التهابي، وقد أثبتت الأدوية التي تستهدف نظام مستقبلات الكانابينويد CB2 فعاليتها بالفعل في علاج الألم الالتهابي والعصبي. لكن أكثر المكونات الواعدة في الماريجوانا لتخفيف الألم هو الكانابينديول (CBD). حيث يمنع هذا المركب نقل المعلومات المستقبلية للألم بطرق مختلفة، بعضها فريد وخاص به حصراً. لا يصاحب تسكين الكانابينديول آثار جانبية خطيرة وتتوفر الأدوية التي تحتوي على الكانابينديول لتسكين الألم العصبي المزمن. وثمة حاجة إلى المزيد من البحث لتحديد كيفية قيام نظام مستقبلات

CB2 والكانابيديول بتخفيف الألم بالضبط، ونحن على ثقة من أنه مع تكشف التفاصيل، سيعرف العديد من الأهداف الجديدة لتطوير الأدوية المسكنة. وحتى ذلك الحين، ستبقى الماريجوانا الطبية، كما يطلق عليها، المساعد المفيد في علاج الألم.

النظام الحسي الجسدي: أهداف جديدة

لقد ناقشنا المكونات الجزيئية الرئيسية المسؤولة عن الألم المخالف وفرط التألم المصاحبين للألم المزمن. لسوء الحظ، فشلت محاولات ابتكار مسكنات ضد أكثر هذه المكونات فائدةً مثل مستقبلات قنوات TRPV1 أو مستقبلات NMDA، بسبب ظهور آثار جانبية غير مقبولة. ويعود سبب هذه الآثار إلى أن إعطاء الدواء على شكل حبوب أو عن طريق الحقن الوريدي يؤدي إلى توزيع الدواء في جميع أنحاء الجسم حيث يمكن أن يتداخل مع وظيفة المكون المستهدف في الأعضاء الأخرى. التوافر مشكلة أخرى. ربما يكون الميثادون العقار الأكثر فعالية بين مثبطات NMDA، ولكن فائدته محدودة لأنه يبقى في الجسم لساعات طويلة وبالتالي لديه وقت كافٍ لإحداث أضرارًا. ويكمن الحل في توصيل الدواء مباشرة إلى المنطقة المستهدفة، وهو مجال من مجالات البحث النشط حاليًا. والانتقائية جانب مهم أيضًا. يبدو أن قنوات الصوديوم NaV1.7 و NaV1.8 و NaV1.9 لها دور ما في الألم الالتهابي المزمن، وبالتالي تعدّ أهدافًا واعدة لأنها تتموضع أولًا في الخلايا العصبية من النمط C-؛ ولا بدّ أن حصر نشاطها فعال جدًا ضد استقبال

حسّ الألم⁽¹⁾ وتكمن الصعوبة في أنّ الدواء الذي يمحصر هذه القنوات يجب أن يكون انتقائياً جداً لأن أي تداخل مع قنوات الصوديوم في مكان آخر سيؤثر على توليد كمونات العمل في العديد من الفئات الأخرى من الخلايا العصبية. وتعدّ الانتقائية مشكلة رئيسية دائماً عند ابتكار الأدوية، لا سيما فيما يتعلق بالمسكنات⁽²⁾ يمكن للتحسينات في تركيب الأدوية بناءً على معلومات هيكلية مفصلة أن تغلب على هذه المشكلة الانتقائية من خلال التركيز على الفوارق بين الأشكال المختلفة للهدف.

أما الأهداف الواضحة الأخرى فهي العوامل المسؤولة عن الاستجابات الالتهابية لأنها يمكن أن تستمر لفترات طويلة وغالباً ما تسبق بعض أشكال الألم المزمن. تحجب العديد من المسكنات مكونات الشلال الالتهابي، مثل مثبطات كوكس، التي تمنع اصطناع العوامل التي تنشط نهايات الخلايا العصبية المستقبلية للألم. يمنع العقار الذي تنتجه شركة روش ويدعى «أكتيمرا» اصطناع إنترلوكين 6 - (IL-6)، ويجب أن يكون مفيداً لأننا نعلم الآن أنه يساهم في إثارة القلق الذي يعزز الشعور بالألم.

بالطبع، ما يميز الألم المزمن عن أشكال الألم الأخرى هو مدته. وبالتالي، فإن النهج المعقول لمنع الألم المزمن هو منع المكونات في مسار استقبال الألم لمنع انتقال الألم الحاد إلى الألم المزمن. سيكون التركيز هنا على الأحداث الجزئية التي تطيل مدة الألم ونعرف منها اثنين، المرحلة المتأخرة من الكمون طويل الأمد وفرط الاستثارة

طويل الأمد. ونذكر أن الكمون طويل الأمد يطيل مدة الألم من خلال استثارة النهاية العصبية ما بعد المشبكية للخلايا العصبية من الدرجة الثانية. إن زيادة التحسس للألم (الألم المخالف allodynia) تعني أنه حتى بضع كمونات عملٍ ناتجة عن لمسة خفيفة لموقع الآفة (أو أي مكان آخر) ستولد كمونات عمل متعددة في الخلايا العصبية من الدرجة الثانية التي ستتقل إلى الدماغ. إن حصر الكمون طويل الأمد بشكل انتقائي سيققل من التحسس للألم ويجب ألا يؤثر على النقل الطبيعي. وكما ذكرنا باستفاضة في الفصول السابقة، لدينا فهم جيد للأحداث الجزيئية المسؤولة عن الكمون طويل الأمد وناقشنا بالفعل مستقبل / قناة NMDA والعديد من المركبات الأخرى ذات الأهمية. لكن ثمة عقبة تكمن في الوصول إليها، لأن الكمون طويل الأمد يحدث في المشابك العصبية داخل الحبل الشوكي والمحمية من قبل الحواجز الدموية الدماغية. بالإضافة إلى ذلك، قد تساهم المرحلة المتأخرة من الكمون طويل الأمد في حالة الألم المستمر ولكنها لا تدوم لفترة كافية لتكون مسؤولة عن الألم المزمن. ثم يتحول التركيز إلى فرط الاستثارة طويل الأمد (LTH) المعروف أساسًا بأنه يترافق مع العديد من حالات الألم المزمن.

ينتج فرط الاستثارة طويل الأمد من تغيير النمط الظاهري، مما يعني أنه يمكن أن يستمر إلى أجل غير مسمى ويمكن أن يمدد زمن الكمون طويل الأمد في المرحلة المتأخرة⁽³⁾. يعتمد تحريض فرط الاستثارة طويل الأمد على الأحداث التي تقع في أجسام الخلايا من

النمط C- من الخلايا العصبية المستقبلية للألم في العقد الطرفية. الميزة الكبيرة هنا أنّ هذه الخلايا العصبية غير محمية بواسطة الحواجز الدماغية الدموية ويمكن للعقاقير في جهاز الدوران الوصول إليها مباشرة. أثبتت الدراسات أن أحد العوامل الأساسية في ظهور فرط الاستثارة طويل الأمد هو تنشيط كيناز البروتين G؛ وقد جرى بالفعل اصطناع مثبط قوي وانتقائي جدًا لكيناز البروتين G يخفف من أشكال مختلفة من الألم المزمن لدى النماذج الحيوانية⁽⁴⁾. وكان لا بدّ من الإشارة إلى أنّ المثبط يُصطنع من خلال ما يدعى «التصميم العقلاني» الذي تستخدم فيه نماذج حاسوبية للموقع النشط في كيناز البروتين G لتوجيه تركيب أكثر المثبطات فعالية. وبالنسبة فإنه يتطلب فقط اصطناع 150 مركبًا للحصول على مثبط قوي جدًا وانتقائي جدًا من كيناز البروتين G. وهذه الطريقة بعيدة كلّ البعد عن النهج الدوائي التقليدي عبر اصطناع الآلاف من العوامل المحتملة بتكلفة كبيرة. يبشر اصطناع المثبط بأمل كبير لكنه لا يزال في مرحلة الاكتشاف ويواجه العديد من العقبات التي يجب إزالتها قبل أن يكون جاهزًا للتجارب السريرية.

يقع كيناز البروتين G في بداية شلال من الأحداث التي تؤدي في نهاية المطاف إلى التغيير المسؤول عن زيادة الاستثارة. من المحتمل وجود العديد من المكونات في هذا الشلال، وأي واحد منها سيكون أيضًا هدفًا مناسبًا دوائيًا. ومن غير المعروف بعد كم من الوقت يدوم فرط الاستثارة طويل الأمد، وقد تكون هناك

فسحة محدودة قبل أن يصبح الألم غير مرتبط بالإشارات الواردة من المحيط. ومع ذلك، فإن الدواء الذي يمنع فرط الاستثارة طويل الأمد يبقى مفيدًا لعلاج الألم العضلي الليفي أو ألم اعتلال الأعصاب إذا أعطي قبل الانتقال إلى الألم المزمن.

وهناك هدف واعد آخر هو عامل النمو العصبي (NGF). ترتفع مستويات عامل النمو العصبي في النماذج قبل السريرية لكل من حالي التهاب والإصابة في الأعصاب المحيطية، ويزداد تركيز عامل النمو العصبي في حالات الألم المزمن مثل التهاب المثانة الخلالي والتهاب البروستات والتهاب المفاصل والصداع المزمن وآلام السرطان وبعض أشكال الاعتلال العصبي⁽⁵⁾. ناقشنا كيف يعمل عامل النمو العصبي بالتنسيق مع المكونات الأخرى في النهايات العصبية المحيطية لإثارة كمونات العمل وأيضًا كيف يتم نقل عامل النمو العصبي بعد الآفة إلى أجسام الخلايا حيث يعزز إنتاج البروتينات المهمة مثل قنوات الصوديوم. لذلك، يؤدي عامل النمو العصبي دورًا مهمًا في بدء الألم وفي إطالة الألم. ابتكرت شركة فايزر مثبطًا جديدًا لعامل النمو العصبي يدعى تانيزوماب Tanezumab، لا سيما لعلاج الألم الناتج من الفصال العظمي⁽⁶⁾ فخلال التجارب السريرية، نجح تانيزوماب في تخفيف الألم مقارنة بالدواء الوهمي لكنهم وجدوا أن آثاره الجانبية غير مقبولة⁽⁷⁾. لذا يستمر العمل على تطوير مثبطات لعامل النمو العصبي وتظهر تحديثات مستمرة حول التقدم المحرز على الإنترنت.

مع استمرار دراسة التغيرات الجزيئية التي تساهم في الألم المزمن، سيتمكن الباحثون من تحديد المزيد من الأهداف بلا شك، لذلك لا يزال ثمة أمل في أن يصبح المسكن الدوائي غير الإدماني الذي يعالج الألم المزمن متاحًا في نهاية المطاف. وفي غضون ذلك، نجد أدلة متزايدة على أنّ بوسعنا تخفيف الألم بشكل فعال باستخدام الأساليب غير الدوائية.

المشكلة الرئيسية في علاج الألم هي أنه حتى المواد الأفيونية لا تخفف بشكل فعال جميع أنواع الألم المزمن لأنه ينتج من العديد من الأسباب النفسية والجسدية. وهذا يعني أن تثبيط إنزيم أو قناة أو مستقبل واحد في النظام الحسي الجسدي لن يخفف من جميع أشكال الألم المزمن. ولكن نظرًا إلى أن كلّ الألم ينشأ من نشاط الخلايا العصبية في وحدات محددة داخل مصفوفة الألم، فإن تثبيط هذا النشاط سيمنع الألم من جميع المصادر، حتى بعد ثبات الألم. ونؤكد على النقطة الأخيرة لأن بعض أشكال الألم المزمن مثل الفجيرة تديمها أنشطة مستقلة عن أي مدخلات خارجية. وقد بدأ علماء الأعصاب في توصيف المكونات الجزيئية المسؤولة عن هذه الأنشطة، لكن هذه الجهود ليست ضرورية لأننا لسنا مضطرين إلى استهداف جزيء معين وهو مجرد نتيجة. بعبارة أخرى، يجب أن يكون بوسعنا تخفيف تجربة الألم من خلال التلاعب بوظيفة وحدات معينة في المصفوفة.

النهج القائمة على الإدراك المعرفي: اليقظة الذهنية

لقد وثقنا قدرة الإيمان والمعرفة والمكافأة على تخفيف الألم من خلال التحكم في نشاط وحدات معينة داخل مصفوفة الألم وشدتنا على أهمية الانتباه في هذه العملية. عمومًا، يمكننا أن نتعلم استغلال العقل لصرف انتباهنا عن الألم، كما يحدث عبر التنويم المغناطيسي، أو الدواء الوهمي، أو التأمل. لكن عيب التنويم المغناطيسي أن نسبة صغيرة فقط من الناس يمكن أن تصل إلى حالة التنويم المغناطيسي العميقة اللازمة لتخفيف الألم. يمكن أن يصل الدواء الوهمي إلى عدد أكبر من الناس ولكنه يتطلب عادة علاقة طويلة الأمد بين المريض والطبيب لأن النتيجة تعتمد على الثقة. وحتى لحظة كتابة هذا النص، يعدّ التأمل القائم على اليقظة الذهنية أفضل علاج غير دوائي للألم المزمن لأنه يعود بالفائدة على أكبر عدد من المرضى، وهو منخفض المخاطر وغير مكلف ماديًا على الرغم من أنه يتطلب تدريبًا.

وتوجد حالتان من اليقظة الذهنية التي يمكن أن تخفف من الألم، وتتطلب كل منهما عادة توجيهًا من معلم مؤهل. إن الوصول إلى الحالة الدنيا من النشاط وتركيز الانتباه، أمر سهل نسبيًا، وبمجرد إتقانه يمكن للممارس دخول هذه الحالة بإرادته دون الكثير من الاستعداد. فهذه الحالة تهدئ العقل وتفيد بشكل مباشر أولئك الذين يعانون من الألم بطريقتين. أولاً، تحدّ من أيّ خوف ناشئ عن تنشيط اللوزة الدماغية، حيث أظهرت دراسات التصوير أن اللوزة

الدماغية النشطة تساهم في حسّ الألم العضلي الليفي المزمن. هذا أمر مفهوم بالتأكيد لأن الألم العضلي الليفي ليس مستمرًا، بل يمكن أن «يظهر» بشكل غير متوقع مما يؤدي إلى الخوف من نوبة وشيكة. كما أن التخلص من الخوف يحسن المزاج ونوعية الحياة. ثانيًا، يمنع تركيز الانتباه اصطناع العوامل الالتهابية الناجمة عن الإجهاد والتي يؤدي وجودها إلى تفاقم الألم. ربما من الصعب على بعض الذين يعانون من الألم التحلي بالصبر للالتزام بتعلم كيفية التأمل على نحو مُجدٍ، ويمكنهم الاستفادة من النتائج التي تفيد بأنه يمكن تقليل الوقت اللازم للتدريب باستخدام الارتجاع الحيوي لتعزيز إنتاج الموجات الدماغية ألفا التي ترتبط مباشرة بوجود حالة الاسترخاء.

ويهدف المستوى التالي، المراقبة المفتوحة، إلى تحقيق حالة من اليقظة الذهنية حيث يقوم الممارس بتحويل الانتباه إراديًا بعيدًا عن الألم. حيث قدمت آلاف السنين من الممارسة دعمًا سرديًا للادعاء بأن الوصول إلى هذا المستوى من اليقظة يمكن أن يقلل بشكل كبير من الألم المستمر. واليوم تأكدت هذه الادعاءات، ويمكننا أن نقول بيقين معقول إنّ الممارسين المهرة يمكنهم تعديل نشاط المكونات إراديًا داخل مصفوفة الألم بطرق تتفق مع غاية التسكين. علاوة على ذلك، يمكن من خلال التلاعب بالمكونات المركزية للمصفوفة، مثل القشرة الحزامية الأمامية، أن تنجح اليقظة الذهنية في تخفيف الألم الجسدي والنفسي. وتتمثل العقبة الرئيسية في أن تحقيق هذا المستوى من الكفاءة يتطلب الوقت والصبر والتفاني. إذا نظرنا إلى

المستقبل، يمكننا أن نتصور كيف يمكن التغلب على هذه العقبة من خلال التكنولوجيا.

المستقبل

التسكين المستحث إلكترونياً

جوهر تدريب اليقظة الذهنية هو تعلم كيفية التلاعب بوظائف الوحدات في الدماغ. يمكن للمرء أن يفترض أنه باعتبار أن التأمل اليقظ يعمل على تخفيف الألم، فما الذي حققناه بالفعل من خلال تحديد جميع الوحدات؟ الإجابة هي أن تحديد الوحدات يمنحنا الفرصة للتلاعب بنشاطها دون تأمل.

لقد أظهرنا أن التأمل يمكن أن يغير وظيفة الوحدات، ولكن هذا يتجاهل حقيقة أن ما نتلاعب به في الواقع هو نشاط الخلايا العصبية في هذه الوحدات، ونحن نعلم أن هذا النشاط هو في الواقع مظهر من مظاهر كمونات العمل والنقل المشبكي. ولذلك يمكننا أن نتخلص من التدريب باستنباط طرق لتنظيم النشاط الأساسي خارجياً. ومن بين الاحتمالات استخدام إجراء يعرف باسم «التحفيز العميق للدماغ»، والذي بوسعه أن يتحكم في قابلية استثارة الخلايا العصبية في وحدة ما من خلال قطب كهربائي مزروع في الدماغ. وقد استخدم التحفيز العميق للدماغ لعقودٍ وحقق نتائج متناقضة⁽⁸⁾ قدمت دراسة مبكرة حفزت السنجابية المحيطة بالمسال الشعور بالراحة لدى بعض المرضى ولكن ليس لدى الجميع. كما

نجح تحفيز قشرة الفص الجبهي لدى بعض المرضى. يمكن تفسير الفشل في هذه الدراسات المبكرة باحتمال أن القطب الكهربائي قد وضع بشكل غير دقيق ولم يحفز الخلايا العصبية المناسبة. وصارت الدراسات أكثر نجاحًا إلى حدٍّ ما باستخدام التحفيز العميق للدماغ لعلاج ضحايا السكتة الدماغية الذين يصابون بمتلازمة ديجيرين روسي التي تترافق مع تلف في المهاد يؤدي إلى ألم عصبي⁽⁹⁾. يُظهر العديد من هؤلاء المرضى ألامًا مخالفًا شديدًا والذي ينشأ عن منبه خفيف كاللمسة الطفيفة مثلاً. وينتج شكل فظيع جدًا من هذه المتلازمة عندما ينشأ الألم لأن الخلايا العصبية المهادية تصبح نشطة تلقائيًا. هذا النوع من الألم المركزي شديد المقاومة للعلاج. يوفر التنبيه القائم على التحفيز العميق للمهاد تخفيفًا للألم لدى بعض المرضى استمر لمدة عام. كانت الدراسات الحديثة التي استخدمت التحفيز العميق أكثر نجاحًا في تخفيف الألم لدى العديد من الحالات المزمنة، وأبرزها الاعتلالات العصبية المحيطية.

في عام 1963، في إسبانيا، دخل رجل إلى حلبة ثيرانٍ يحمل صندوقًا صغيرًا. فانتبه إليه الثور داخل الحلبة وتحفّز للهجوم على الفور، ولكن عندما اقترب الثور، ضغط الرجل على زر في الصندوق فتوقف الثور مباشرةً وانصرف بهدوء. وهكذا أظهر الرجل، وهو عالم الفيزيولوجيا خوسيه مانويل رودريغيز دلغادو، أنه يمكنه التحكم في سلوك الثور من خلال تحفيز الأقطاب الكهربائية التي زرعها في دماغه. استقبل هذا الإنجاز بالترحاب في جميع أنحاء العالم ولكن

انتقده بعض العلماء واعتبروه مجرد حيلة. لكن يالها من حيلة مذهلة! كان دلغادو أستاذًا في جامعة ييل وعمل خلال العقود الوسطى من القرن العشرين على إظهار كيف يمكن استخدام الكهرباء لإثارة الغضب والقلق والمتعة والنعاس والحركات اللاإرادية لدى الحيوانات والبشر⁽¹⁰⁾. وقد واجه اعتراضات بسبب تجاربه على البشر باعتبارها أمرًا غير أخلاقي يمكن أن يجعل الأشخاص الخاضعين للتجربة يقومون بأفعال بسيطة ضد إرادتهم من خلال تحفيز مناطق معينة في أدمغتهم. وتصاعدت الانتقادات إلى أن توقفت دراساته حول تغيير السلوك عن طريق تحفيز الدماغ. ومع ذلك، فإن تجاربه والدراسات التي أجراها قدمت «دليلاً واضحاً على المبدأ» بأن تحفيز الدماغ العميق يمكن استخدامه لتنظيم نشاط الخلايا العصبية في الدماغ.

وقد طرأت تحسينات ملحوظة على تصميم الوصلات البينية بين الدماغ والأجهزة الإلكترونية الخارجية. على سبيل المثال، جرت برمجة الأقطاب الكهربائية المزروعة في منطقة حركية في دماغ المرضى المصابين بالشلل للسماح للمريض بالتحكم في المفاتيح من خلال التفكير في تنشيط وظائف حركية معينة. كما أن التقدم التقني جعل حجم الأسلاك صغيراً وهذا بالغ الأهمية لأنه كلما كان السلك أدق، يقل الضرر الذي يلحقه بأنسجة الدماغ. كما يستمر التحسن الذي يطرأ على دقة تصوير الدماغ، لا سيما عبر تقسيم العديد من المناطق المحددة على خريطة برودمان إلى مناطق أصغر ذات وظائف أكثر

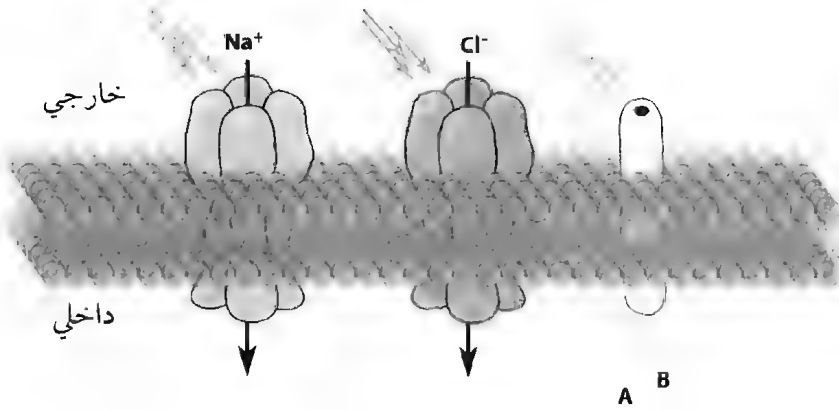
تحديدًا. وهذا القدر من التفاصيل يعني أنه يمكن وضع القطب الكهربائي بدقة أكبر داخل وحدة لتنظيم الخلايا العصبية المشاركة في حسّ الألم ولكن مع تحفيز جانبي أقل. أخيرًا، ركز مشروع ضخّم شملّ مشاركين من جميع أنحاء العالم على تحديد الترابطات بين جميع مناطق الدماغ مما يزيد من فهمنا لكيفية تفاعل الوحدات المختلفة في مصفوفة الألم مع بعضها ومع الخلايا العصبية في جميع أنحاء الدماغ.

التسكين بالضوء: علم البصریات الوريثي

قدّم العلم إجراءً رائعًا يمكن من خلاله التلاعب بنشاط الخلايا العصبية في الدماغ باستخدام نبضات الضوء. تضمن العملية، المعروفة باسم البصريّات الوريثية، استخدام الخلايا العصبية المعدلة وراثيًا للتعبير عن البروتينات الحساسة للضوء التي تسمى الأوبسينات⁽¹⁾ والأوبسينات بروتينات طبيعية عابرة للغشاء، يمكن تنشيط كلّ منها من خلال أطوال أمواج نوعية وضيقة من الضوء (الشكل 1.13). وتعد بعض الأوبسينات قنوات شاردية خفيفة تفتح أو تغلق عندما تتعرض الخلايا العصبية للضوء ذي التردد الموجي الصحيح. كما صمّم بعضها الآخر للتحكم في مسار داخل خلوي نوعي. وحيث بالإمكان برمجة الخلايا العصبية للتعبير عن أكثر من نوع الأوبسينات، فمن الممكن تنظيم الخواص الفيزيولوجية الكهربائية للخلايا العصبية بشكل انتقائي من خلال تنشيط العديد من الأوبسينات باستخدام نبضات الضوء. إنه أمرٌ مذهل بحق. إن تنشيط قنوات الصوديوم المدخلة سيؤدي إلى توليد

كمونات عمل، بينما سيؤدي تنشيط قنوات الكلور المدخلة إلى الحد من توليد كمونات العمل.

يمكن التعبير عن الأوبسينات في مجموعات فرعية من الخلايا العصبية باستخدام نواقل فيروسية تحمل جين الأوبسين. حيث تحقن النواقل في منطقة الدماغ المستهدفة، ثم تقوم الخلايا العصبية التي تلتقط الفيروس باصطناع بروتين الأوبسين. يمكن بعد ذلك التحكم في نشاط الخلايا العصبية من خلال إرسال نبضات ضوء ليزري عبر الألياف البصرية الدقيقة جدًا (بقطر 200 ميكرومتر) التي يتم إدخالها في المنطقة.



الشكل 1.13 التمثيل التخطيطي لثلاثة أنواع مختلفة من الأوبسينات الموجودة داخل الغشاء العصبي. جزيئا الأوبسين على اليسار هما قناتان مضبّتان تفتحان استجابة لضوء الليزر الموجه بتردد محدد (الأسهم). يؤدي تنشيط البنية أقصى اليمين إلى تنشيط شلال إنزيمي داخل العصبون. يسمح إدخال أكثر من نوع واحد من الأوبسين في مجموعة فرعية من الخلايا العصبية بالتحكم السريع في نشاطها الكهربائي ونشاطها الإنزيمي.

نظرًا إلى أن الليزر يوفر طول موجة ضيق للضوء، فمن الممكن التحكم بشكل انتقائي في نشاط كل أوبسين وحده بحيث يمكن تنظيم نشاط مجموعة مختارة من الخلايا العصبية بمجرد إرسال ضوء بالتردد المناسب. تعمل علوم البصريات الوراثية على إحداث ثورة في مجال علم الأعصاب وقد وُظفت بالفعل بنجاح لدراسة الدارات العصبية التي تثير اضطرابات المزاج والإدمان ومرض الزهايمر، من بين أمور أخرى. وعلى الرغم من وجود صعوبات يلزم التغلب عليها، فإن الوراثة البصرية تفوقت على التحفيز العميق للدماغ لأنها أقل تدخلًا وتوفر تحكمًا مكانيًا وزمنيًا أدق بكثير في نشاط الخلايا العصبية المستهدفة. لذلك من الأفضل أن يكون لها العديد من التطبيقات لعلاج الألم.

الأهداف في مصفوفة الألم

تُرى أيّ وحدةٍ يمكن أن تكون أفضل هدف لتنظيم الألم؟ في الوقت الحاضر، يوجد مرشحان هما: السنجابية المحيطة بالمسال والقشرة الحزامية الأمامية. سيؤدي تحفيز السنجابية المحيطة بالمسال إلى إطلاق المواد الأفيونية والسيروتونين لمنع نقل المعلومات المستقبلية للألم من الجسم. هذا يفسر تأثير الدواء الوهمي والتسكين الناجم عن الإجهاد ولكنه لن يكون فعالاً ضد الألم النفسي. على النقيض من ذلك، يوجد دليل مؤكد على أن القشرة الحزامية الأمامية تعدل الإحساس بجميع أنواع الألم. نحن نعلم أن الخلايا العصبية في القشرة الحزامية الأمامية تشارك في كلٍّ من الوعي والألم، وتُعطل

أثناء التنويم المغناطيسي والتسكين الناجم عن الدواء الوهمي، وتنشط عند تعزيز الألم من خلال الإجهاد أو القلق أو الترقب. أتذكرون مريض بضع الفص الذي عرف بطريقة ما أنه حرق يده بشدة لكنه لم يبال؟ وأظهرت الدراسات اللاحقة أنه يمكن تحقيق فصل مماثل للتأثير (الألم) عن الوعي عن طريق الاستئصال الجراحي للقشرة الحزامية الأمامية لدى مرضى الألم المزمن الذين لم يجدوا ما يخفف ألمهم عند تجربة أي علاجات أخرى. والجدير بالذكر أن المرضى أفادوا بأن الألم كان موجودًا ولكنه أقل إزعاجًا، مما يكرر أجوبة مريض بضع الفص. هذا الاستنتاج مهم جدًا لأنه يظهر أن العلاج لم يمنع المرضى من إدراك أنهم مصابون. وقد أجريت جراحة القشرة الحزامية الأمامية على نطاق واسع وكان لها مخاطر كبيرة. وسعيًا إلى إيجاد بديل، وجدت مجموعة في جامعة أكسفورد أن التحفيز العميق ثنائي الجانب للقشرة الحزامية الأمامية يخفف الألم بشكل فعال لدى بعض المرضى الذين يعانون من مجموعة متنوعة من الحالات⁽¹²⁾. ومع تقدم البحث، من المؤكد ستكتشف دارات مهمة أخرى للألم، ولكن في الوقت الحاضر تدعم النتائج فكرة أن القشرة الحزامية الأمامية هي ركيزة محورية للسيطرة على الألم الناشئ عن العالم الخارجي عبر النظام الحسي الجسدي والعالم الداخلي المسؤول عن الألم النفسي. وكان للدراسات التي ناقشناها في الفصل السابق أهمية خاصة، حيث يمكن تدريب المرضى على تخفيف آلامهم عن طريق تقليل نشاط القشرة الحزامية الأمامية إراديًا.

استنادًا إلى كلّ ما تعلمناه في هذا الكتاب، يمكننا تصور مستقبلًا
يمكن فيه تخفيف آلام المرضى عن بُعد من خلال التحكم في نشاط
الخلايا العصبية في القشرة الحزامية الأمامية أو بعض المناطق الأخرى،
إما عبر زرع الأقطاب الكهربائية أو عبر تنظيم نشاط الخلايا العصبية
المستهدفة من خلال نبضات الضوء التي ترسل عبر الألياف البصرية.
يوجد العديد من الاحتمالات المرجحة ولكن كلّ هذه الاحتمالات
نتجت من الدراسات التي أظهرت جليًا كيف ينظّم الألم من خلال
مكونات مصفوفة الألم.

شكر وتقدير

أودّ أن أعرب عن خالص شكري وامتناني لصديقي وزميلي العزيز الطبيب مايكل سيفيتز، الذي قرأ نسخة أولى من المخطوطة وقدم العديد من الاقتراحات والرؤى التي جعلت هذا الكتاب بالتأكيد أكثر قابلية للقراءة. كما أشكر البروفيسور تشارلز نوبك، عالم التشريح العصبي الرائد في جامعة كولومبيا، الذي ساعدني بلطف خلال جهودي الأولى لفهم تعقيد الجهاز العصبي البشري. لم يكن هذا الكتاب ممكناً لولا الدعم والتشجيع اللذان غمرتني بهما السيدة ميراندا مارتن وفريقها في مطبعة جامعة كولومبيا. وأعرب عن امتناني لفرصة تدريس العديد من الطلاب الموهوبين والفضوليين الذين عمقت أسئلتهم الاستكشافية فهمي للتشريح البشري.

الملاحظات

(1) الألم بصفته خاصية للجهاز العصبي

1 لا توجد مشكلة مزعجة في العلم أكثر من محاولة فهم الوعي. طرحت مناقشة حول ما إذا كان هذا ممكناً حتى في كتاب م. بينيت، ود. دينيت، وبي. هاجر، وجيه سيرل، علم الأعصاب والفلسفة: الدماغ والعقل واللغة (نيويورك: مطبعة جامعة كولومبيا، 2007). قدمت الحجج المؤيدة والمعارضة لفكرة الوعي، وهناك مناقشات حول ما إذا كانت هناك كلمات كافية باللغة الإنجليزية لوصفه. على مستوى عملي أكثر، حاول فرانسيس كريك الحائز على جائزة نوبل ومساعد كريس توف كوخ تحديد الأساس العصبي للوعي؛ يمكن الاطلاع على جهودهما بإيجاز في المقالة التالية: سي كوخ، «ما الوعي؟» مجلة ناتشر 557 (2018): الصفحة 9 - الصفحة 12

2. واتانابي وتي فوجيساوا وتي ديليو هولشتاين، «الكائنات المجوفة والأصل التطوري للجهاز العصبي» التطور والنمو والتمايز 51، العدد 3 (2009): 167-183

3. سي دوبري ور. يوستي، «الشبكات العصبية غير المتداخلة عند الهيدرا الشائعة» البيولوجيا المعاصرة 27 (2017): 1085-1097

(2) تنظيم الجهاز العصبي البشري: من الأعصاب إلى الخلايا العصبية

1 مع ذلك، من المثير للاهتمام أن نلاحظ أن الفلاسفة في اليونان القديمة أدركوا الوظيفة العامة للدماغ، على الرغم من أن أفكارهم لم تكن مقبولة عمومًا. كتب ألكمايون الكروتوني عدة نصوص من 500 إلى 450 قبل الميلاد حول علم وظائف الأعضاء وعلم النفس ويعتقد أنه أول من حدد الدماغ كمركز للفهم وتمييز الفهم عن الإدراك. يمكن العثور على أطروحة ممتازة عن ألكمايون الكروتوني وإنجازاته العديدة في موسوعة ستانفورد للفلسفة، والتي جرى تحديثها في 27 ديسمبر 2018. قام هيروفيلوس (335-280 قبل الميلاد) بتشريح الدماغ ووصف مسار الأعصاب التي ظهرت من الدماغ والنخاع الشوكي. اعتبر عَرَّاب علم التشريح، وخلص من دراساته إلى أن الدماغ هو الجهاز المركزي للإحساس. كتب العديد من الأطاريح عن علم التشريح التي فُقدت لسوء الحظ عندما دمرت مكتبة الإسكندرية.

2. لمزيد من المعلومات حول تكوين وتنظيم الجهاز العصبي، يمكن للقراء الرجوع إلى العديد من الكتب الأكاديمية الممتازة حول التشريح البشري. كتاب التشريح الموجه سريريًا، كي إل مور، إي إف دالي (بالتيمور: ليبينكوت ويليامز ويلكينز، 2017)، يضم الكثير من المعلومات حول الجهاز العصبي. يوجد أيضًا العديد من المخططات والرسوم التوضيحية الممتازة المتاحة عبر الإنترنت.

3. نحن نتبع اصطلاحًا مفاده أن هناك اثني عشر عصبًا قحفيًا في الجمجمة، لكن هذا غير صحيح لأن العصب الحادي عشر، الملحق الشوكي، يعصب عضلتين في الرقبة عبر الخلايا العصبية الحركية التي توجد أجسام خلاياها في المنطقة العنقية من الحبل الشوكي. وبالتالي، فإنه عصب شوكي.

4. يوفر كل عصب شوكي التعصيب الأولي لباحة جلدية، ولكن هناك بعض التداخل بسبب الفروع الصغيرة من العصب الشوكي أعلى وأسفل.
5. كان رينيه ديكارت من الشخصيات الرئيسية التي تمكنت من فهم هذه العلاقة، حيث افترض في كتابه الذي نشر عام 1664 مقالة عن الإنسان، أن الأعصاب توفر اتصالاً مباشراً بين الأحداث الخارجية والدماغ. كانت هذه الفكرة ثورية لأنها أظهرت أن الألم كان مظهرًا من مظاهر الأنشطة داخل الجهاز العصبي. يمكن الآن صبّ التركيز على تخفيف الألم على منع انتقال إشارات الألم على طول الأعصاب.
6. نستخدم مصطلح «المعلومات» ببساطة بمعنى الإشارات التي ستؤدي في النهاية إلى نتيجة. في معظم الحالات، تكون الإشارات هي كمونات العمل الكهربائي. سوف نتعلم المزيد عن كمونات العمل في الفصول اللاحقة.
7. حصل سانتياغو رامون إي كاجال على جائزة نوبل في علم وظائف الأعضاء والطب في عام 1906؛ ويمكن العثور على معلومات حول إنجازاته العديدة من خلال البحث عن اسمه على الإنترنت.
8. يمكن أن يكون من الصعب قراءة مقالات المجلات بسبب كثافة وحجم المعلومات، لكن هذين المصدرين الجيدين سيساعدان القراء على فهم دور الخلايا العصبية المستقبلية للألم: أ.ي. دويين وأ. باتابوتيان، «مستقبلات حسّ الألم: مستشعرات مسار الألم» مجلة الفحص السريري 120 (2010): 3760-3772؛ بي جي ألبرتش وإف إل رايس، «دور الألياف العصبية الواردة في آليات الألم وتأثيرها على التشخيص والعلاج» تقارير الألم والصداع الحالية 14 (2010): 179-188.

(3) الألم: الإدراك والإسناد

1. ك. هوانغ وآخرون، «المهاد البشري هو مركز متكامل لشبكات الدماغ الوظيفية» مجلة علم الأعصاب 37 (2017): 5594-5607.
2. نحن نستخدم خلية عصبية من الدرجة الثالثة كبنية مناسبة لتمثيل ما هو في الواقع دائرة معقدة. في هذه المرحلة، سننظر أيضًا في الإدراك على أنه إدراك للإحساس، سواء كان لمسًا أو صوتًا أو ألمًا، لكننا نعرف بأن هذا ليس دقيقًا. الإدراك هو في الواقع وعي، لكنه ليس بالضرورة مرتبطًا بتجربة الإحساس. هذا التمييز بين الوعي والتجربة مهم لا سيما لفهم الألم وسنناقشه لاحقًا في الكتاب.
3. لمعرفة المزيد عن هذه الدراسات المنوية، اقرأ ديليو بينفيلد وت. راسموسن، القشرة الدماغية للإنسان (نيويورك: ماكميلان، 1950).
4. من المثير للاهتمام أن تحفيز التلفيف ما بعد المركزي لا يسبب الألم، مما يؤكد أن دوره هو تحديد موقع الآفة. من النتائج الرائعة الأخرى التي توصل إليها بنفيلد وراسموسن والتي نوقشت في الملاحظة 2 أن تحفيز التلفيف قبل المركزي لدى المرضى تسبب في حركة الأطراف والوجه على الجانب الآخر. عند رسم هذه الاستجابات على طول التلفيف، شكلوا قزمًا حركيًا يتم فيه المبالغة في حركة اليد والوجه بالنسبة إلى بقية الجسم. هذا يفسر سبب شلل ضحية السكتة الدماغية على الجانب المقابل للسكتة الدماغية. كما أشار إلى أنه يمكننا إراديًا تحريك طرف أو إصبع، أو تكوين تعبير للوجه، لأن الدماغ ينشط الخلايا العصبية الحركية (العلوية) بشكل انتقائي في تلك المنطقة من القزم الحسي. تنحدر محاور هذه الخلايا العصبية نازلةً، مما يؤدي في النهاية إلى تنشيط الخلايا العصبية الحركية (السفلية) في جذع الدماغ أو القرن البطني للنخاع الشوكي. تتدفق كمونات العمل من هذه

الخلايا العصبية عبر الأعصاب المحيطية لاستثارة تقلص العضلات وتحقيق العمل المحدد.

ستحدث الاستجابة الفورية عبر الخلايا العصبية من الدرجة الأولى A - دلتا، وهذا سيؤدي إلى ألم حاد وانعكاس السحب الأولي. لأن المسار إلى العصبون الحركي أقصر منه إلى الدماغ، يحدث السحب في الواقع قبل إدراك الألم وهذا الترتيب يعمل بشكل جيد لأن حماية الإصبع من الأضرار الإضافية يجب أن يكون له الأسبقية. يستبدل بالألم الحاد على الفور الألم الذي يتم التوسط فيه عبر التتواءات المحيطية والمركزية للخلايا العصبية المستقبلية للألم من النمط -C. وتشارك هذه الخلايا العصبية في إطالة أمد الألم والحفاظ على السحب استجابةً للمنبهات الإضافية لموقع الإصابة. من الاختلاطات فكرة أن ألياف دلتا-A تسد مدخلات الألم التي لا يتم التغلب عليها إلا من خلال تنشيط الخلايا العصبية المستقبلية للألم من النمط -C. اقترح المفهوم في الأصل من قبل ر. ميلزاك وب. وول، «آليات الألم: نظرية جديدة» العلوم 150 (1965): 971-979 مثل نظرية التحكم في بوابة الألم. نقحت هذه النظرية لأن الكثير من الأدلة أظهرت أن العديد من العوامل تنظم انتقال نبضات الألم إلى الدماغ؛ نناقش هذه العوامل في الفصل الثامن.

(4) البيولوجيا العصبية الجزيئية للألم

يوجد اختلافات بين أجسام الخلايا العصبية الحسية، ولكن وظائفها تتحدد بما يحدث في نهاياتها العصبية. وهكذا، ترتبط الخلايا العصبية التي تستجيب للمس العميق واللمس الخفيف والتمدد واستشعار الموضع وما إلى ذلك، ببنية معقدة تغلف النهاية العصبية وتحول عاملاً منبهًا محددًا إلى حدث يولد كمون عمل. إن قدرتنا على «الإحساس» ببيئتنا يحكمها النطاق الضيق نسبيًا الذي يستجيب له كل مستقبل. تتعرض

نهايات الخلايا العصبية المستقبلية للألم، وربما تلك التي تعاني من الحكة، بشكل مباشر لمحيطها، وبالتالي فهي في وضع فريد للاستجابة للآفة التي تلحق الضرر بالخلايا في الأنسجة المحيطة.

2. الشاردة عبارة عن ذرة أو مجموعة ذرات تحمل شحنة كهربائية موجبة (+) أو سالبة (-) يشار إليها بالرمز. تحتوي بعض الشوارد، مثل الكالسيوم، على شحنتين موجبتين (++)، ويختلف هذا عن مفهوم القطبية، حيث يكون أحد طرفي الجزيء أكثر إيجابية أو سلبية بسبب المشاركة غير المتكافئة للإلكترونات.

3. يتم التحكم بصرامة في تنشيط الكيناز (والعديد من الإنزيمات الأخرى) لأن الكيناز النشط سيحفز التفاعلات التي يمكن أن تغير بشكل جذري خواص الخلية. وبالتالي، لا يمكن الوصول إلى الموقع النشط للكيناز، أي، تسلسل الأحماض الأمينية الذي يحفز التفاعل، لأنه يطوى داخل التكوين ثلاثي الأبعاد للبروتين. مكشوف على سطح الكيناز وهو موقع ارتباط لربطة صغيرة ونوعية. عندما ترتبط الربطة بالموقع، فإنها تحرض حدوث تغيير توافقي بحيث يكشف البروتين عن المنطقة النشطة وبداية النشاط التحفيزي.

4. هذا الوصف لكمون العمل كافٍ لفهم كيفية توصيل الإشارات الكهربائية للمعلومات من موقع الآفة إلى الدماغ. للحصول على شرح أكثر تفصيلاً للعمليات الجزيئية الكامنة وراء كمونات العمل وكيفية قياسها، يمكن للقراء الرجوع إلى أي كتاب مدرسي عن علم وظائف الأعضاء. هناك أيضًا مقاطع فيديو جيدة جدًا عبر الإنترنت توضح كيفية توليد كمونات العمل.

5. قنوات الصوديوم مهمة جدًا في إرسال إشارات المعلومات في الجهاز العصبي. للحصول على لمحة عامة عن تنشيطها ووظيفتها، انظر تي

- شوير، «تنظيم نشاط قناة الصوديوم عن طريق الفسفرة»، ندوات حول الخلية وبيولوجيا النمو 22، رقم 2 (2011): 160-165
6. تحدد السرعة التي ينتشر بها كمون العمل على طول المحور بحسب درجة إحاطة المحور العصبي بغمد الميالين. الميالين هو خليط معقد من الدهون والبروتينات التي تصنعها الخلايا الدبقية التي تحيط بالمحاور وتحميها. كلما زادت كمية الميالين، زادت سرعة الانتشار. المحاور الحركية مغلفة بغمد الميالين بشكل كبير، في حين أن محاور الخلايا العصبية المستقبلية للألم مغلفة بغمد الميالين بشكل طفيف. الميالين مهم في حالات المرض. يجب على القراء الرجوع إلى هذه المراجعة الممتازة: ك. سوزوكي، «الميالين: غشاء متخصص للتواصل الخلوي» ناتشر 3 (2010): 59.
7. تتصل بعض الخلايا العصبية عبر المشابك العصبية الكهربائية حيث ينشط كمون العمل مباشرة خلايا تابعة متعددة دون انقطاع. المشابك العصبية الكهربائية غير منظمة وتسمح لخلايا عصبية واحدة بتنشيط عدد كبير من الخلايا التابعة مما يؤدي إلى تأثير شامل. هذا مفيد لتحرير الهرمونات أو العوامل الأخرى من الغدة. توفر المشابك الكيميائية وسيلة اتصال أكثر تركيزًا وتميزًا ويتم التحكم فيها بإحكام.
8. للحصول على منظور مهم حول الأدوار المعقدة لقنوات الصوديوم، انظر إس آر ليفينسون، إس جي لو، وإم إيه هنري، «دور قنوات الصوديوم في الألم المزمن»، العضلات والأعصاب 46 (2012): 155-165
9. تيتروودوتوكسين هو سم عصبي قوي جدًا موجود في كبدة الأسماك المتفخة. يؤكل لحم السمك المتفخ في اليابان ولكن يجب تحضيره بطريقة خاصة لتجنب السم. من المحتمل أن يعزز الخطر المحتمل الشعور بالألم.

(5) التكيف

1. الخلايا العصبية في الجهاز العصبي المركزي لديها قدرة محدودة جدًا على التكاثُر، لكن يمكنها أن تخضع لإعادة التنظيم. على سبيل المثال، عند بتر الإصبع، يتم إعادة توجيه الروابط إلى تلك الإصبع في القزم الحسي بطريقة ما لتصل إلى الأصابع المجاورة مما يجعلها أكثر تقبلاً. وبالمثل، عادة ما يؤدي فقدان البصر إلى زيادة حدة السمع.
2. لا تصطنع الببتيدات الصغيرة في الخلايا، بل يتم إدراج تسلسلها في بروتينات أكبر بكثير. عندما تكون هناك حاجة إلى الببتيد، تقطع الإنزيمات تسلسل الببتيد من البروتين. في بعض الحالات، توجد العديد من متواليات الببتيد في بروتين واحد.
3. للحصول على دراسة شاملة حول أدوار البراديكينين في إشارات الألم، انظر كي جي باترسون وآخرين، «توصيف وآليات الألم الناجم عن البراديكينين عند الإنسان باستخدام الرحلان الشاردي» الألم 154 (2013): 782-792.
4. عامل النمو العصبي هو ببتيد محمي جدًا عزل لأول مرة من قبل الحائزين على جائزة نوبل ريتاليفي مونتالسيني وستانلي كوهين في عام 1956. القصة وراء اكتشافه مثيرة للاهتمام وتتلخص في المقال التالي: آر ليفي مونتالسيني وبّي يو أنجيليتي، «عامل النمو العصبي» المراجعات الفيزيولوجية 48 (1968): 439-565. يعتبر عامل النمو العصبي ضروريًا لنمو الخلايا العصبية الحسية والعاطفية أثناء النمو ولكن لديه وظائف إضافية عند البالغين. يساهم في بدء الألم استجابةً للالتهاب من خلال الارتباط بمستقبل تروبوميوزين كيناز أ (أو TrkA) الموجود على أطراف الخلايا العصبية المستقبلية للألم. كما يؤدي عامل النمو العصبي دورًا مهمًا جدًا في إدامة الألم من خلال تغيير تركيب البروتينات في جسم الخلية.

5. ت. روزنباوم وس. أ. سيمون، «مستقبلات TRPV 1 ونقل الإشارة»، في وظيفة قناة الشوارد TRP في النقل الحسي وشلاطات الإشارات الخلوية، محرر. دبليو بي ليدتك وس. هيلر (بوكاراتون، فلوريدا: مطبعة سي آر سي/ تايلور وفرانيسيس، 2007). انظر أيضًا دي يوليوس، «قنوات TRP والألم»، المجلة السنوية للخلية والبيولوجيا التنموية 29 (2013): 355-384.

6. يمكن أن يؤدي تناول الفلفل الحار إلى حدوث «نشوة» استجابة للألم الشديد الأولي. تتناقص هذه الاستجابة لنوع معين من الفلفل، لذلك فإن الأشخاص الذين يستمتعون بهذا الشعور يبحثون دائمًا عن الفلفل الحار.

7. إن تنظيم قنوات NMDA فريد من عدة جوانب، ولها دور كبير في العديد من جوانب الألم. للمراجعة، اقرأ إم إل بلانك وإيه إم جيه فان دونجن، الفصل 13 في آليات التنشيط لمستقبل NMDA. رف كتب NCBI. دائرة المكتبة الوطنية للطب، المعاهد الوطنية للصحة.

8. حدد كليفورد وولف وزملاؤه العديد من الكينازات والعوامل الأخرى المشاركة في التغييرات ما بعد الترجمة والنمطية الظاهرية. لمزيد من الوصف الشامل لهذه الأحداث، انظر أ. لاتريموليير وسي جيه وولف، «الحساسية المركزية: مولد فرط الحساسية للألم من خلال المرونة العصبية المركزية» مجلة الألم 10 (2009): 895-926.

(6) الإشارات الجزيئية للألم المستمر

1 للحصول على الأساس المنطقي وراء استخدام الخلايا العصبية الحسية لأرنبة البحر لدراسة الألم، انظر آر تي أمبرون وإي تي والترز، «الأحداث التمهيدية وإشارات الإصابة الرجعية» علم الأعصاب الجزيئي 13 (1996): 61-96.

2. واي جي سونغ، إي تي والترز، وآر تي أمبرون، «أيزوفورم عصبي من البروتين كيناز G يرافق بروتين كيناز النووي المنشط بالميتوجين يؤدي إلى فرط استثارة طويل الأمد الناجم عن بضع المحاور في الخلايا العصبية الحسية لدى أرنب البحر» مجلة علم الأعصاب 24 (2004): 7583-7595.
3. واي جي سونغ ودي تي دبليو تشيو وآر تي أمبرون، «التنشيط والنقل الرجعي لكيناز البروتين G في الخلايا العصبية المستقبلية للألم عند الفئران بعد أذية الأعصاب والالتهابات» مجلة علم الأعصاب 141 (2006): 697-709. وانظر أيضًا سي. لو وآخرون، «بروتين كيناز 1 الذي يعتمد على GMP الحلقي الموضعي ما قبل المشبكي هو المحدد الرئيسي للقدرة المشبكية للكمون طويل الأمد وفرط التحسس للألم»، البيولوجيا 10 (2012): 2266. e1001283.
4. سي ألو وآخرون، «عامل النمو العصبي: من الاكتشافات المبكرة إلى استخدامه السريري المحتمل» مجلة الطب المترجم 10 (2012): 239-254.

(7) مصادر الألم

- 1 للحصول على وصف أكثر شمولاً للعمل مع المرايا، انظر الكتاب الممتاز لـ في إس راماشاندران وس. بلاكسلي، الشبح في الدماغ: التحقق من أسرار العقل البشري (نيويورك: هاربر كولنز، 1998).
2. لمراجعة شاملة، انظر جيه تشانغ وجي آن، «السيوتوكينات: الالتهاب والألم» المجلة الدولية لعلم التخدير السريري 45 (2007): 27-37.
3. من غير المعروف كيف تقوم السيوتوكينات وربما عوامل أخرى بإثارة الألم في نقاط على طول المحور. على وجه الخصوص، ليس من الواضح كيف

تصل مستقبلاتهم إلى غشاء المحور. يمكن إدخالها في الغشاء المحوري في جسم الخلية ثم تنتقل ببطء على طول مستوى الغشاء. ولكن نعلم أن الحويصلات التي تحتوي على المستقبلات يتم نقلها بسرعة داخل المحور إلى النهايات العصبية. يمكن تحويل بعض هذه الأشياء للانصهار مع الغشاء المحوري في موقع الالتهاب. تحديد الآلية الصحيحة له آثار على علاج هذه الأنواع من الألم الالتهابي.

4. كيو شو، وت. ل. ياكش، «مقارنة موجزة بين الفيزيولوجيا المرضية للألم الالتهابي مع الاعتلال العصبي» الرأي الحالي في علم التخدير 24 (2011): 400-407.

5. كان الاستنتاج القديم من القزم الحسي هو أن الألم من الهياكل الجسدية يمكن استشعاره مباشرة، في حين أن الألم من الهياكل الحشوية لا يمكن استشعاره. تم تعديل وجهة النظر هذه نظرًا إلى وجود تمثيل صغير للجزء الخلفي من تجويف الفم يتكون من هياكل تنشأ من مصادر جسدية وحشوية على حد سواء وحيث يمكن الشعور بالألم.

6. كان يُعتقد أن التفاعل بين الخلايا العصبية الحشوية الواردة والخلايا العصبية الحركية للجهاز العصبي الذاتي يحافظ على التوازن، والذي يُفترض أن يكون حالة الراحة المثلى للجسم. وهذا تبسيط مفرط. لم تتطور هذه التفاعلات للحفاظ على حالة واحدة من التوازن بل هي طريقة للضبط المستمر لوظائف الأحشاء لاستيعاب الظروف الموجودة في كل لحظة. هذه النظرة الأكثر ديناميكية تتماشى أكثر مع مواجهة الأحداث المتغيرة باستمرار في حياتنا والتي تتطلب تعديلات مستمرة على معدل ضربات القلب وضغط الدم وما إلى ذلك.

7. هذا التفسير معقول ولكنه مبسط لأن هناك أدلة على أن مجموعات أخرى من الخلايا العصبية في الحبل الشوكي تشارك في معالجة المعلومات

المستقبلية للألم من الأحشاء. على سبيل المثال، انظر في كروولوف وآخرون، «التوصيف الوظيفي للخلايا العصبية الصفيحية X في تحضير الحبل الشوكي خارج الجسم الحي»، الحدود في علم الأعصاب الخلوي 11 (2017): 342-352.

8. ليس كل عصب شوكي له فروع من الأعصاب الحشوية. تدخل الفروع الحشوية الحبل الشوكي فقط داخل الأعصاب في المستويات من الصدر- 1 إلى حوالي القطنية- 3.

(8) التعديل الخارجي للألم: الأنظمة النازلة

1 للحصول على وصف أكثر تفصيلاً لهذه القصة الرائعة، انظر ج. غولدبرغ، تشرح الاكتشاف العلمي: السباق للعثور على مورفين الجسم (نيويورك: سكاى هورس، 2013).

2. تحتوي الخلايا والأنسجة على مئات الإنزيمات التي تعمل على تحليل البروتينات التالفة ومكونات الخلايا الأخرى. عادة ما تكون هذه الإنزيمات محصورة في أقسام غشائية داخل الخلايا، ولكنها تتحرر أثناء عملية التجانس. كان استمرار الإندورفين أمراً حسناً بالفعل.

3. كلمة أفيوني محجوزة لمركبات في الدماغ. المواد الأفيونية مركبات خارجية المنشأ، مثل المورفين، ليحاكي وظيفة المركبات الداخلية. وتسمى الخلايا العصبية التي تحتوي على المواد الأفيونية خلايا أفيونية. يرتبط النالوكسون بالمستقبل بدرجة عالية من الألفة بحيث يحل محل المواد الأفيونية. استخدم هذا سريرياً ويمكن لرذاذ الأنف المحتوي على النالوكسون أن يخفف بسرعة من الضائقة التنفسية الناجمة عن الأفيون بعد جرعة زائدة.

4. براونشتاين، «مراجعة: تاريخ موجز للمواد الأفيونية والبيبتيدات الأفيونية

والمستقبلات الأفيونية» وقائع الأكاديمية الوطنية للعلوم بالولايات المتحدة الأمريكية 90 (1993): 5391-5393.

5. براونشتاين، مراجعة، 5391-5393.
6. جي دبليو باسترناك وواي إكس بان، «أفيونات ميو ومستقبلاتها: تطور مفهوم» مراجعة علم الأدوية 65 (2013): 1257-1317.
7. للحصول على مراجعة عامة جيدة للموضوع، انظر إي روبرتس، «الفيزيولوجيا العصبية الأساسية لـ غابا» سكولابيديا 2 (2007): 3356.
8. للحصول على تحليل شامل لمستقبلات غابا، انظر إي شينغل وإم إي شتاينمان، «بنية ووظيفة وتعديل مستقبلات غابا A» المجلة الدولية للكيمياء البيولوجية 287 (2012): 40224-40231.
9. ليريكا هو مضاد قناة الكالسيوم الذي يزيد أيضًا من نشاط الإنزيم الذي يصنع غابا، وبالتالي يرفع مستويات غابا. العقاقير التي تعزز النشاط تسمى محرضات، على عكس الحاصرات، التي تحصر النشاط. الغابابنتين، على الرغم من اسمه، لا يعدل مستويات غابا. بل يحجب مجموعة فرعية من قنوات الكالسيوم ويوصف أحيانًا كعلاج مساعد للألم.
10. ه. أوباتا، «الآليات المسكنة للألم العصبي لدى مضادات الاكتئاب» المجلة الدولية للعلوم الجزيئية 18 (2018): 2483-2495.

(9) تخفيف الألم: النهج الدوائي

1. ابتكر ثيوفراستوس فيليبوس أوريولوس بومباستوس فون هوهنهايم (المعروف أيضًا باسم باراسيلسوس، 1493-1541) تركيبة من الأفيون تسمى لودانوم laudanum. تم الإشادة بعقار الودانوم لأنه خفف الألم دون إلغاء الوظيفة واستخدمه العديد من الكتاب والفنانين في العصر الفيكتوري. عى سبيل المثال، كتبت قصيدة صامويل تايلور

كوليريدج الأكثر شهرة، «كوبلا خان»، بعد حلم عميق بفضل جرعة لودانوم، واعتمدت الشاعرة إليزابيث باريت براونينج على اللودانوم للإلهام. بيد أنه لا يغيب عن الأذهان أن الأفيون يمكن أن يكون له آثار جانبية ضارة، وأهمها الإدمان. تفاقمت المشكلة مع تطور وصفات اللودانوم مع مرور الوقت، واشتمل بعضها على كميات مختلفة من الكحول. وقد جعل هذا الأخير الأفيون جذابًا للاستخدام الترفيهي وظل علاجًا شعبيًا حتى القرن العشرين.

2. لم تكن كل المشتقات مفيدة. في عام 1874، قام تشارلز أدلر رايت باصطناع ثنائي أسيتيل المورفين، والذي نعرفه باسم الهيروين. كان الهيروين أكثر فعالية كمثبط للسعال من المسكن، وأصبح متاحًا على نطاق واسع. كما أنه كان أكثر تسببًا في الإدمان من المورفين. الأدوية التي استخدمت لقرون لتخفيف الألم تستخدم الآن لأغراض ترفيهية للحصول على «النشوة» أو توصف على نحو مفرط لتخفيف الألم.

3. يُعرف الراتنج المفصول عن زهور النباتات الأنثوية باسم الحشيش، وهو عامل ذو أثر نفسي أقوى من الماريجوانا.

4. انظر إي جي ران وإي جي هومان، «الكانابينويدات كعلاجات دوائية لألم الأعصاب: من المقعد إلى السرير»، مجلة الجمعية الأمريكية للعلاجات العصبية التجريبية 6 (2009): 713-737.

5. الاسم أنانداميد مأخوذ من الكلمة السنسكريتية أناندا، والتي تعني «الفرح، النعيم، البهجة»، وهو مناسب نظرًا إلى تأثيراته على مراكز مختلفة في الدماغ.

6. ران وهومان، «الكانابينويدات كعلاجات دوائية لألم الأعصاب»، 713 - 737. وتتقدم البحوث المتعلقة بنظام الكانابينويدات بسرعة، وستحقق نتائج جديدة كثيرة في المستقبل القريب. وللإطلاع على مراجعة

عامّة جيّدة، انظر س. فوكوفيتش وآخرين، «الكانابينويدات والألم: رؤى جديدة من الجزيئات القديمة» الحدود في علم الأدوية 9 (2018):

1259

7. للاطلاع على مناقشة شاملة لنظام مستقبلات الكانبيدول CB2، انظر توركوت وآخرين، «مستقبل CB2 ودوره كمنظم للالتهاب» علوم الحياة الخلوية والجزيئية 73 (2016): 4470-4449.

8. يمكن الحصول على معلومات محدّثة عن الكانابينيدول من المركز الوطني لمعلومات التكنولوجيا الأحيائية.

9. للحصول على وصف لطيف لهذا الحاجر، انظر م. بلانشيت ور. دانيان، «تشكيل وصيانة الحاجر الدموي الدماغى» آليات التطوير 138 (2015):

16-8

10. د. جاميرو وآخرون، «الدور الناشئ لمضادات NMDA في علاج الألم»، الصيدلي الأمريكى 36 (2011): HS4-HS8.

11. ويشار إليها باسم خصائص ADME لتطوير الأدوية. تصف العديد من المراجع عبر الإنترنت كلّاً منها بالتفصيل.

12. يوجد اختلافات كبيرة في أنواع التجارب المطلوبة قبل تسويق عقار معين. تواجه الأدوية المسكنة عقبات أكبر مما تواجهه أدوية السرطان، والتي يمكن أن تدخل أحياناً إلى ما يعرف باسم المسار السريع. لا يتم اختبار الأدوية التي تسلك هذا الطريق بدقة وبالتالي فهي أقل تكلفة بكثير لإنتاجها. خلاصة القول: إن تطوير دواء للسرطان أكثر ربحية لشركة الأدوية من تطوير المسكنات. يمكن الاطلاع على تفاصيل حول جميع المتطلبات في المنشورات عبر الإنترنت من إدارة الغذاء والدواء.

(10) المصفوفة العصبية

1. للحصول على مرجع من أقدم المراجع التي تصف هذه الظاهرة الرائعة، انظر جي آي روبينز وإي دي فريدمان، «غياب الشعور بالألم»، أرشيف علم الأعصاب والطب النفسي 60 (1948): 554-573.
2. كان ميلزاك وكايسي من بين أوائل الذين اقترحوا أن المحددات العاطفية للألم هي الخصائص التي ظهرت من وظائف في الدماغ وأنهم كانوا مختلفين بشكل واضح عن أولئك المسؤولين عن الأبعاد الحسية والتمييزية للألم. انظر ر. ميلزاك وك. ل. كيسي، «محددات التحكم الحسية والحافزة والمركزية للألم»، في «الحواس الجلدية»، محرر. د. كينشالو (سبرينغفيلد: توماس، 1968)، 423 - 439.
3. انظر ميلزاك وكايسي، «محددات التحكم الحسي والحافز والمركزي للألم» 423-439.
4. العاطفة هو مصطلح عام للتعبير عن المشاعر للآخرين عبر ملامح الوجه ونبرة الصوت وما إلى ذلك. في هذه الحالة، التأثير ليس على العالم الخارجي، ولكن فرض المزاج والقلق والخوف وما إلى ذلك على التعبير عن الألم.
5. ميلزاك، ر. «الأطراف الوهمية ومفهوم المصفوفة العصبية» الاتجاهات في علم الأعصاب 13 (1990): 88-92.
6. د.ل. مورتون، جي إس ساندهو، وإي كي بي جونز، «تصوير الدماغ للألم: مستوى التقدم الجاري» مجلة أبحاث الألم 9 (2016): 613-624.
7. هناك دليل على أن هناك اثنين من المخرجات من المهاد؛ واحد إلى القشرة الحسية لتوطين الآفة، والآخر إلى المناطق العاطفية. انظر بي كولكارني،

«الانتباه إلى توطين الألم وعدم السرور يميز وظائف أنظمة الألم الإنسانية والوحشية» المجلة الأوروبية لعلم الأعصاب 21 (2005): 3133-3142.

8. ينتج من آفة اللوزة الدماغية متلازمة كلوفر- بوسي التي سميت على اسم هاينريش كلوفر وبول بوسي اللذين وصفا التغيرات الناتجة في السلوك. إحدى النتائج المثيرة للاهتمام هي أنه يجب أن تكون هناك روابط بين الجهاز الشمي واللوزة المخية لأن الخوف تم إثارته عندما ارتبطت رائحة معينة بحدث صادم.

9. النواة في الجهاز العصبي المركزي هي مجموعة محددة من أجسام الخلايا العصبية التي تظهر محاورها في مناطق أخرى من الدماغ والتي تتلقى تغصناتها معلومات من مناطق أخرى. هذه الخلايا العصبية عادة ما تساهم في وظيفة واحدة. العقدة هي نظيرتها في الجهاز العصبي المحيطي.

10 وللاطلاع على منظور آخر، انظر برودين، إم إرنبيرج ول. أولجارت، «علم الأعصاب: اعتبارات عامة - من الألم الحاد إلى المزمن» مجلة الجمعية النرويجية لطب الأسنان 126: 28-33.

11 د. بيرو، «هل يوجد ما يُدعى الألم النفسي؟ وما أهميته»، الثقافة والطب، والطب النفسي 34 (2010): 658-667.

12 يمكننا أن نخمن أن كل الألم يتطلب تنشيط الخلايا العصبية في المهاد. سيكون هذا متسقاً مع النظرية القائلة بأن مجموعة فرعية من الخلايا العصبية المهادية تساهم بشكل مباشر في التعديل العاطفي للألم.

(11) الدماغ والألم

1 قد يكون من الصعب التمييز بين الإصابة الذاتية غير الانتحارية (NSSI) والإصابة الناجمة عن محاولة الانتحار. تشمل معايير الإصابة الذاتية غير

الانتحارية خمسة أيام أو أكثر من الأذى الذاتي على مدار عام واحد دون نية انتحارية. يجب أن يكون الدافع جهدًا للحصول على راحة مؤقتة من المشاعر السلبية الشديدة الناجمة عن الشعور بالفشل أو الرفض أو كراهية الذات.

2. يمارس الزاهدون إيذاء النفس في الهندوسية وفي الكاثوليكية والإسلام حيث يُطلق عليه خزي الجسد ويُستخدم كشكل من أشكال التكفير عن الخطيئة أو الأفعال السيئة.

3. لاحظ أن تقنيات التصوير لها دقة كافية للتعرف على المناطق الأصغر من المناطق التي حددها برودمان.

4. ل. كيو الدين وآخرون، «بنية ووظيفة القشرة الجزيرية البشرية»، مجلة الفيزيولوجيا العصبية السريرية 34 (2017): 300-306.

5. هناك الكثير غير معروف عن وظائف القشرة الجزيرية. والجانب الرائع أن الخلايا العصبية في القشرة الجزيرية يتم تنشيطها أيضًا من خلال ملاحظة آلام الآخرين، وهو تعبير عن التعاطف.

6. التحليل التلوي هو تقييم إحصائي للبيانات التي جمعت من عدة دراسات نشرها آخرون. من خلال جمع البيانات من مصادر متعددة، يزداد عدد الأشخاص في العينة وكذلك صحة النتائج. مع وضع هذا في الاعتبار، انظر بي يوانا ون. راز، «قشرة الفص الجبهي والوظائف التنفيذية في البالغين الأصحاء: تحليل تلوي لدراسات التصوير العصبي الهيكلي» المراجعات العصبية والسلوكية الحيوية 42 (2014): 180-192.

7. س. كامبنج، «التعديل السياقي للألم في المازوخية: دور بضع الفص الجداري والقشرة الجزيرية» مجلة الألم 157 (2016): 445-455.

8. الوضع أكثر تعقيدًا لأن المجموعة المازوخية كان لديها أيضًا نشاط متزايد

في مناطق الدماغ المشاركة في معالجة المعلومات البصرية. كان هذا متوقعًا لأن تخفيف الألم يعتمد على رؤية الصور. كما تم تنشيط المناطق المشاركة في الذاكرة.

9. لقد ناقشنا حالًا حقيقة أنه يمكن تخفيف الألم من خلال علاج ليس له تأثير فعلي على الألم؛ وهذا يعقد الجهود المبذولة لتحديد الأدوية والعلاجات الأخرى التي يبدو أن لها تأثيرات مسكنة. يمكن للدراسات والتحليلات الإحصائية للنتائج المضبوطة بعناية فقط أن تميز الحقيقي عن الوهمي.

10 هناك العديد من الأبحاث حول تأثير الدواء الوهمي؛ تعطي المقالة التالية مراجعة جيدة وتوفر مراجع لمزيد من القراءة: تي دي واغر وآي أتلاس، «علم الأعصاب من تأثيرات الدواء الوهمي: ربط السياق والتعلم والصحة»، الطبيعة تراجع علم الأعصاب 16 (2015): 403 - 418.

11 واغر وآتلاس، «علم الأعصاب وتأثيرات الدواء الوهمي» 403-418.

12 تشتق كلمتا «التنويم المغناطيسي» من مصطلح «التنويم المغناطيسي العصبي» (النوم العصبي) الذي صاغه إتيان فيليكس ديهينين دي كوفيليرز في عام 1820 عمم استخدام التنويم المغناطيسي من قبل الجراح الإسكتلندي جيمس برايد، الذي استخدمه في ممارسته وعزز ما اعتبره فوائده البيولوجية والبدنية. كان إدراكه للصلات بين التنويم المغناطيسي والممارسات الشرقية للتأمل واليوغا متوقعًا، وستناقش هذا بالتفصيل في فصول تناول أهمية التأمل في تخفيف الألم. هناك العديد من المصادر المثيرة للاهتمام على الإنترنت التي تناقش أبحاث ماسمر وبريد وتاريخ التنويم المغناطيسي.

- 13 جيانغ وآخرون، «نشاط الدماغ والاتصال الوظيفي المرتبط بالتنويم المغناطيسي»، القشرة الدماغية 27 (2017): 4083-4093.
- 14 واستخدمت ممارسات بديلة لتخفيف الآلام لتكملة النهجين المتعلقين بالأدوية والخوارق، وكان أحد المستوردات الشرقية هو الوخز بالإبر. كان ويليام تين ريجن مهتمًا بشكل خاص بهذه التقنية العلاجية الفريدة؛ ففي عام 1683، نشر وصفًا شاملًا للوخز بالإبر الذي تعلمه من مرشديه اليابانيين. ووفقًا لكتاباته، فإن الوخز بالإبر يعتمد على الإدخال الدقيق للإبر الدقيقة للتأثير على «خطوط الطول» التي تمر عبر الجسم. حتى الآن، لا يوجد هيكل تشريحي يتوافق مع خطوط الطول.
- 15 هان، جي-إس، «الوخز بالإبر والإندورفينات» رسائل علم الأعصاب 361 (2004): 258-261.

(12) العقل المنظم للعقل

- 1 ر. ستود، «تصوير الدماغ في متلازمة الألم العضلي الليفي»، الروماتيزم السريري والتجريبي 29، ملحق. 69 (2011): S109 - S117. انظر أيضًا د.ل. مورتون، جي إس ساندوهو، وإي كي بي جونز، «تصوير الدماغ للألم: مستوى التقدم الجاري» مجلة أبحاث الألم 9 (2016): 613-624.
2. قام فرويد بتحديث نظريته لافتراض أدوار الهوية والأنا والأنا العليا في التحكم في السلوك. سيجد القراء المهتمون بمعرفة المزيد عن فرويد ووجهات نظره فيما يتعلق بالألم العديد من المنشورات الممتازة على الإنترنت.
3. جيه إي سارنوهو، وصفة الجسم-العقل: شفاء الجسم، شفاء الألم (نيويورك: جراند سنترال للنشر، 1999). يقدم هذا الكتاب المؤثر

الأساس المنطقي بأن الألم المزمن يرجع في المقام الأول إلى العواطف المكبوتة. افترض الدكتور سارنو، الخبير في آلام أسفل الظهر، أن الألم المزمن ناتج من متلازمة التهاب العضلات التوتري حيث يتسبب العقل الواعي الذي يعمل عبر الجهاز العصبي الذاتي في تقلص طفيف موضعي للشرايين التي تسبب نقص التروية (انخفاض إمدادات الدم) والألم. ولكن يحدث التقلص الوعائي طوال الوقت دون ألم ولا يوجد دليل يدعم التلميح إلى أن الدماغ لديه سيطرة دقيقة على الجهاز العصبي الذاتي بحيث يمكن أن يسبب تقلصًا موضعيًا في الأوعية الدموية داخل أعضاء أو هياكل محددة.

4. إي. سكارى، الجسد المتألم: صناعة وتفكيك العالم أوكسفورد: مطبعة جامعة أوكسفورد. لمزيد من الدراسة السريرية، راجع: سي أوليفيولا وإي شافير، «تأثير الشهادة: عندما يزيد الألم والجهد من المساهمات الاجتماعية» مجلة صنع القرار السلوكي 26 (2013): 91-105
5. ستيفاني كوب، التي تدرس العهد الجديد والدراسات المسيحية القديمة في جامعة ريتشموند.
6. إ. لازاريدو وآخرون، «تأثير القلق والكوارث على استجابات إنترلوكين 6- للإجهاد المؤلم الحاد»، مجلة أبحاث الألم 11 (2018): 637-647. انظر أيضًا جي. إ. ستورجيون، «الأساليب النفسية لعلاج الألم المزمن»، أبحاث علم النفس وعلاج السلوك 7 (2014): 115-124
7. جيه سي فيلجر، «تصوير دور الالتهاب في المزاج والاضطرابات المتعلقة بالقلق» علم الأدوية العصبية الحالي 16 (2018): 533-558.
8. جي إل بانتيك وآخرون، «تصوير كيف يعمل الانتباه على تعديل الألم عند البشر باستخدام التصوير بالرنين المغناطيسي الوظيفي» الدماغ 128 (2002): 310-319.

9. إل إم ماكراكن وكيه إي فاولز، «العلاج بالقبول والالتزام واليقظة الذهنية للألم المزمن» عالم النفس الأمريكي 69 (2014): 178-187
10. إل إي سلاجتر، وهـ. أ. دون، وآر جيه ديفيدسون، «تنظيم الانتباه والمراقبة في التأمل»، الاتجاهات في العلوم المعرفية 12 (2008): 163-169
11. م. بوكيا، ل. بيكاردى، وب. جاريجليا. «العقل التأمل: تحليل تلوي شامل لدراسات التصوير بالرنين المغناطيسي» بيوميد للبحوث الدولية (2015). معرف المقالة 419808.
12. جي كابات زين، «برنامج للمرضى الخارجيين في الطب السلوكي لمرضى الألم المزمن بناءً على ممارسة تأمل اليقظة الذهنية» المستشفى العام الطب النفسي 4 (1982): 33-47.
13. درس بيير بول بروكا، وهو جراح وعالم تشريح فرنسي، المرضى عام 1850 الذين كانت لديهم آفات في القشرة الدماغية اليسرى أمام الوجه في القزم الحركي. لم يتمكن هؤلاء المرضى من التحدث، على الرغم من أن الجهاز الصوتي كان سليماً. كانت الحالة تسمى حبسة بروكا؛ ونحن نعلم الآن أنها ناتجة من ضرر في الخلايا العصبية القشرية. كان هذا أول دليل تشريحي على توطين وظيفة الدماغ. علاوة على ذلك، لم تؤثر الآفة على الكلام إلا إذا كانت موجودة على الجانب الأيسر، مما يشير إلى أن نصفي الكرة الأيمن والأيسر لهما وظائف مختلفة.
14. تصف العديد من الكتب هذه التخصصات والممارسات بالتفصيل؛ نحن نقدم فقط مخططاً عاماً.
15. إل إف هاس، «هانز بيرجر (1873-1941)، ريتشارد كاتون (1842 - 1926)، وتخطيط الدماغ الكهربائي» مجلة طب الأعصاب وجراحة الأعصاب والطب النفسي 74 (2003): 9.

16 ف زيدان وآخرون، «آليات الدماغ التي تدعم تعديل الألم عن طريق التأمل الذهني» مجلة علم الأعصاب 31، رقم 14 (2011): 5540-5548.

17 ف. زيدان وآخرون، «اليقظة الذهنية - تخفيف الألم القائم على التأمل لا تتوسطه المواد الأفيونية الداخلية» مجلة علم الأعصاب 36 (2016): 3397-3391.

18 آر سي دي تشارمز وآخرون، «التحكم في تنشيط الدماغ والألم المكتسب باستخدام التصوير بالرنين المغناطيسي الوظيفي في الوقت الحقيقي»، وقائع الأكاديمية الوطنية للعلوم في الولايات المتحدة الأمريكية 102 (2005): 18631-18628.

(13) السيطرة على الألم: الحاضر والمستقبل

1 س. ر. ليفنسون، س. لو، وم. أ. هنري، «دور قنوات الصوديوم في الألم المزمن»، العضلات والعصب 46 (2012): 165-155.

2. لمناقشة أهداف تطوير المسكنات، نوصي ب. أ. س. يكيرالا وآخرون، «كسر الحواجز أمام تطوير الأدوية المسكنة الجديدة»، مجلة ناتشر اكتشاف الأدوية 16 (2017): 545-564.

3. واي جيه سونغ وآر تي أمبرون، «المسارات التي تؤدي إلى تغييرات طويلة الأمد في التعبير الجيني في الخلايا العصبية المستقبلية للألم بعد إصابة الأعصاب: مساهمات في الألم العصبي» الأبحاث العصبية 26 (2004): 195-203.

4. واي جيه سونغ وآخرون، «مبطل جديد للبروتين النشط كيناز G يخفف الألم الالتهابي والفصال العظمي المزمن»، مجلة الألم 158 (2020): 832-822.

5. سي ألر وآخرون، «عامل النمو العصبي: من الاكتشافات المبكرة إلى استخدامه السريري المحتمل» مجلة الطب المترجم 10 (2012): 239-254.
6. بالإضافة إلى النهج التقليدي الذي يعتمد على تصنيع الجزيئات الصغيرة كمسكنات، تستخدم العديد من شركات الأدوية الأجسام المضادة أحادية النسيلة التي تتعرف على مناطق محددة في الهدف. الدواء الذي ينتهي اسمه بـ«ماب» هو جسم مضاد أحادي النسيلة.
7. م. ك. باتيل، أ. د. كاي، ور. د. أورمان، «تانيزوماب: العلاج الذي يستهدف عامل النمو العصبي لدى مريض الألم» مجلة التخدير، الصيدلة السريرية 34 (2018): 111-116.
8. س. م. فاريل، وأ. جرين، وت. عزيز، «الحالة الراهنة لتحفيز الدماغ العميق لعلاج الألم المزمن وسياقه في أشكال أخرى من التعديل العصبي» علوم الدماغ 8 (2018): 158-177.
9. ديجرين - روسي، أو متلازمة الألم المهادي، هي حالة تتطور بعد السكتة الدماغية وتلف الخلايا العصبية في المهاد. تتميز بأحاسيس غير طبيعية، مثل الوخز والألم الحاد الذي يصعب علاجه.
10. جي إم آر ديلغادو، السيطرة الجسدية على العقل: نحو مجتمع متحضر نفسياً (نيويورك: هاربر ورو، 1969) و جي إم آر ديلغادو، «السلوك الحر وتحفيز الدماغ» المجلة الدولية لعلم الأعصاب 6 (1964): 349-449.
11. يقدم النص مناقشة موجزة نسبياً للوراثيات البصرية كطريقة محتملة للسيطرة على الألم. وللحصول على عرض أوضح، اقرأ إ. جورو وآخرون، «صنع الإحساس بالوراثيات البصرية» المجلة الدولية لعلم الأدوية النفسية العصبية 1-8 (2015).

12 س. ج. بوكارد وآخرون، «تحفيز الدماغ العميق للقشرة الحزامية الأمامية: استهداف المكون العاطفي للألم المزمن» تقرير الأعصاب 25، رقم 2 (2014): 83-88.

الناشر

الناشور

يشير ريتشارد أمبرون - أستاذ علم الأمراض والتشريح وبيولوجيا الخلية - في هذا الكتاب إلى أحدث التطورات في علم الأعصاب من أفكار جديدة حول الأسس العصبية البيولوجية للألم، حيث يؤكد أن الألم ليس مجرد إحساس مبهم الأسباب، بل استجابة عقلية لما يُصيب الإنسان، تتوسطها مسارات عصبية نوعية محددة بدقة.

كما يتطرق إلى العديد من أشكال الطب البديل؛ مثل الخلطات العشبية أو أساليب تصحيح القوى غير المتوائمة أو المتضاربة داخل الجسم، والتي حققت بعض النجاح بسبب ظاهرة تعرف باسم (تأثير الدواء الوهمي) حيث يتراجع ألم المريض إذا اعتقد واحداً أن العلاج حقيقي.

ويوضح المؤلف ما تتبعه المجتمعات الشرقية من سبل مختلفة لعلاج الألم عن طريق التأمل الذي ادعى ممارسوه منذ آلاف السنين أنه تدريبٌ تدريجي للعقل يساعد على تخفيفه، ورغم التشكيك الكبير الذي قوبلت به هذه الادعاءات، فقد أظهرت الدراسات الحديثة أن التأمل له أساس راسخ في علم الأعصاب وأن قدرة ممارسيه على تعديل الألم إرادياً توفر بديلاً مهماً للأدوية المسكنة عند علاج الألم المزمن.

يعد هذا الكتاب مرجعاً ثميناً يلجأ إليه الأشخاص الذين يسعون إلى فهم خيارات العلاج المتاحة لهم. إلى جانب ما فيه من وجهات نظر مثيرة للاهتمام حول علم نفس الألم والفلسفة.

الناشر

ريتشارد أمبرون
الدماغ والألم
نقطة نوعية في علم الأعصاب



منشورات تكوين
TAKWEEN PUBLISHING

